

Verhalten von FSH und LH
bei Knaben mit Anorchie

Sigrid Pforr

*Liss
München
1956*

Aus der endokrinologischen Abteilung
Leiter Prof. Dr. D. Knorr
der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Verhalten von FSH und LH bei Knaben mit Anorchie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians Universität zu München

vorgelegt von
SIGRID PFORR
München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Knorr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 2. 1986

Eidesstattliche Erklärung:

Ich versichere an Eides Statt, daß ich die
vorliegende Doktorschrift ohne unerlaubte Hilfe
angefertigt, das benutzte Schrifttum vollständig
erwähnt habe und daß die Doktorschrift noch
von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

München, den 8. November 1985

Sigrid Pfen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
2. Normale Entwicklung	6
2.1 Fetale Entwicklung	6
2.2 Postnatale Entwicklung	7
2.3 Regulation der Gonadotropin-Gonaden-Funktion	12
3. Anorchie	16
4. Material und Methoden	19
4.1 Patienten	19
4.2 Bestimmung von FSH und LH	19
4.3 Normalwerte	21
5. Ergebnisse	22
5.1 Ergebnisse der Gruppe 1	22
5.2 Ergebnisse der Gruppe 2	50
5.3 Ergebnisse der Gruppe 3	55
6. Diskussion	56
7. Zusammenfassung	59
8. Literatur	60
Lebenslauf	66



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Bei der Behandlung der Anorchie ist das Verhalten der Gonadotropine für das rechtzeitige Einsetzen der Therapie von ausschlaggebender Bedeutung. Die Sekretion und Steuerung der Gonadotropine durch den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis wird neben zentralen Faktoren durch die von den Gonaden produzierten Steroide beeinflusst.

Das Verhalten der Gonadotropin- und Sexualsteroidsekretion zeigt im Verlauf der kindlichen Entwicklung ständig Veränderungen, und die Ergebnisse sollen zeigen, wie sich der hypothalamisch-hypophysär-gonadale Regelmechanismus verhält, wenn der Einfluß der gonadalen Steroide ausfällt.

Der hypothalamisch-hypophysär-gonadale Regelkreis kann auf jeder Stufe gestört sein. Im Fall der Anorchie liegt die Schädigung auf dem Niveau der Gonaden. Bei normal differenzierten externen Genitalien sind keine Testes tastbar, denn nach Abschluß der sexuellen Differenzierung in die männliche Richtung sind die Hoden im Verlauf der weiteren fetalen Entwicklung verloren gegangen. Das Fehlen der Hoden führt zu äußerst geringen Sexualsteroidspiegeln. Es kann hier also das Verhalten der hypophysären Gonadotropine bei fehlendem Einfluß der Gonaden untersucht werden.

Der Gonadotropinspiegel der Knaben mit Anorchie unterscheidet sich von dem Gonadotropinspiegel gesunder Knaben am deutlichsten zu Pubertätsbeginn. Auf Grund der fehlenden Androgene liegen die Werte der Gonadotropine hier wesentlich höher. Das ist auch der Fall, wenn ein Resthoden vorhanden ist, der aber nicht zur vollen Testosteronproduktion ausreicht. Dies bezeichnet man als funktionelle Anorchie.

Diese Arbeit versucht zu zeigen, in welchem Alter Knaben mit Anorchie hypergonadotrop werden und damit die lebenslängliche Substitution mit Testosteron begonnen werden muß.

Zunächst sei die Meinung verschiedener Autoren zur normalen Entwicklung der männlichen Gonaden sowie die Regulation der Gonadotropin-Gonaden-Funktion dargestellt.

2. Normale Entwicklung

2.1 Fetale Entwicklung

Die Konzeption legt das genetische Geschlecht fest. Zwischen dem 43. und 49. Tag entwickelt sich die undifferenziert angelegte Gonade unter dem Einfluß des Y-Chromosoms zum Testis (54, 58). Die Genitalentwicklung in die männliche Richtung stellt einen aktiven Prozeß dar, der das Vorhandensein von Testisgewebe und die hormonale Sekretion der Gonadotropine als Voraussetzung hat.

Das Gonadengewebe ist ab der 8. Fetalwoche in interstitielles und tubuläres Gewebe differenziert. Die Leydig-Zellen beginnen Testosteron, die Sertoli-Zellen Östradiol und das Anti-Müller-Hormon zu sezernieren (30, 42, 44). Unter dem Einfluß des Anti-Müller-Hormons ist vom 56. bis 60. Tag der Fetalentwicklung die Regression der Müller'schen Gänge zu beobachten.

Die Entwicklung der äußeren Genitalien (Penis und Skrotum) wird vom Dihydrotestosteron, die Entwicklung der Epididymides, der Vasa efferentia und der Samenblase vom Testosteron induziert. Diese maskuline Transformation der mesonephrischen Wolff-Strukturen ist von einer hohen Testosteronkonzentration abhängig und erfolgt bei einseitiger Anorchie nur ipsilateral auf der Seite des ausgebildeten Testis (17).

Die Testosteronsekretion steht unter HCG-Kontrolle und von der 12. Fetalwoche an unter der Kontrolle von LH und FSH aus dem Hypophysenvorderlappen. Zwischen der 10. und 20. Fetalwoche steigt sie bis in den Bereich des erwachsenen Mannes an; danach sinkt sie entsprechend der sinkenden HCG-Konzentration. Bei der Geburt ist die mittlere Testosteronkonzentration im Plasma beim Knaben etwas höher als beim Mädchen und die Testes sind beim reifen Neugeborenen ins Skrotum deszendiert (12, 20, 50).

2.2 Postnatale Entwicklung

Vom Säuglings- bis zum Pubertätsalter nimmt das Testisvolumen zu. Zu seiner Bestimmung bedient man sich der vergleichenden Palpation mit einem Orchidometer. Altersentsprechende Normwerte der Testisgröße sind in Tab. 1 und Abb. 1 dargestellt (38, 62). Das Hodenwachstum in der Pubertät gilt als guter Parameter einer zunehmenden gonadalen Stimulation durch die Gonadotropine (5). Diese Zusammenhänge zeigen Tab. 2 und die dazugehörigen Abb. 2 - 5 der Normwerte für LH und FSH in Abhängigkeit von Alter und Hodenvolumen nach O. Butenandt (7).

Die basalen LH-Werte liegen alle etwas höher als die FSH-Werte und steigen im Laufe der Pubertät wesentlich stärker an. Besonders deutlich wird dies auch an den stimulierten Werten, d.h. 30 Minuten nach Gabe von LHRH. Hier zeigt sich bei LH ein erster signifikanter Anstieg mit circa 12 Jahren bzw. bei 4-6 ml Hodenvolumen und noch ein zweiter ab 16 Jahren bei mehr als 15 ml Hodenvolumen. Die stimulierten FSH-Werte dagegen verlaufen eher etwas fluktuierend mit einem geringen Anstieg bei Pubertätsende.

Grundsätzlich stimmen auch andere Autoren damit überein, daß LH stärker und früher ansteigt als FSH. Im detaillierten Verlauf der Gonadotropinspiegel ergeben sich jedoch einige Unterschiede bei den Altersabstufungen:

Bei Sizonenko (49) steigt LH deutlich mit 11 6/12 Jahren, FSH steigt ab 13 Jahren einen leichten Anstieg.

Gemäß Forest, Saez und Bertrand (13) findet zwischen 6 und 12 Jahren ein stärkerer LH-Anstieg, zwischen 12 und 16 Jahren jedoch ein stärkerer FSH-Anstieg statt.

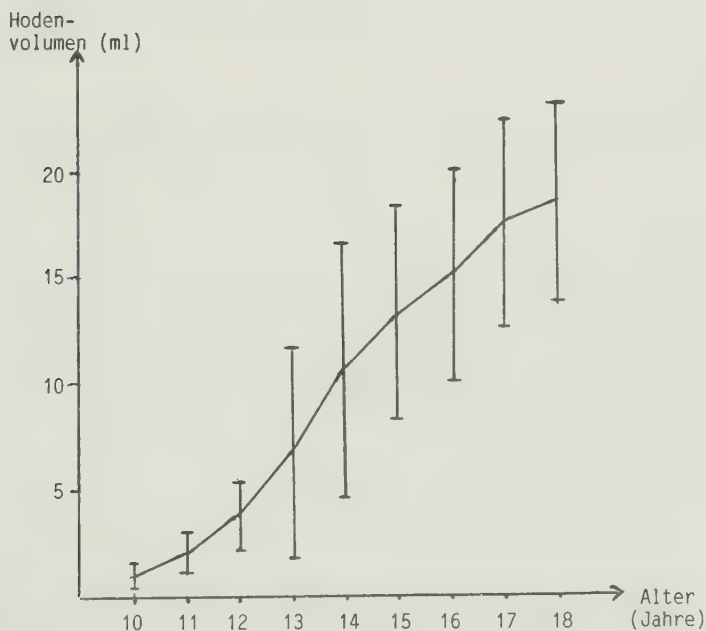
Winter (60) dagegen stellt ein kontinuierliches Steigen von FSH mit 8-14 Jahren und ein FSH-Plateau mit 14-18 Jahren fest.

Bei LH zeigen sich mit 8 und mit 12 Jahren erhöhte Werte, weiterhin ein deutlicher Anstieg mit 14 und mit 16 Jahren.

Alter (Jahre)	n	Hodenvolumen (ml)		Streuung
		Mittelwert	SA	
10	140	1,4	0,5	1 - 3
11	142	2,1	0,9	1 - 6
12	138	3,7	2,1	1 - 12
13	135	5,8	3,5	1 - 20
14	131	9,2	4,5	1 - 25
15	124	12,5	4,6	2 - 25
16	123	14,5	4,7	4 - 25
17	129	18,2	4,7	6 - 25
19	128	19,5	4,7	8 - 25

Tab. 1: Hodenwachstum nach Largo (38)

Abb. 1: Hodenvolumen und Alter
(nach Zachmann et al (62))



Gruppe	Ia	Ib	II	III	IV	V
Hoden- volumen (ml)	<3	<3	4-6	7-10	11-14	>15
Alter (Jahre)	<10	11-12	12-13	13-14	14-16	>16
Anzahl n	19	17	21	14	14	18
FSH 0'						
Median (mU/ml)	0,8	1,3	2,0	2,0	2,25	2,85
Bereich Min-Max	0,1-1,9	0,6-1,9	0,6-3,0	1,5-3,3	0,8-4,9	1,0-4,5
FSH 30'						
Median (mU/ml)	3,2	2,7	3,6	2,9	3,7	4,25
Bereich Min-Max	1,2-4,5	1,3-5,7	2,2-12,2	2,0-5,1	1,0-8,6	1,3-9,7
LH 0'						
Median (mU/ml)	1,3	2,2	3,1	3,25	4,3	5,85
Bereich Min-Max	0,2-3,9	0,2-5,1	0,5-10,0	1,8-6,2	0,1-10,8	2,8-12,0
LH 30'						
Median (mU/ml)	5,0	8,1	20,3	20,85	23,7	32,9
Bereich Min-Max	2,5-14	2,6-21,1	5,7-35,5	13,7-28,8	16,5-49,6	5,7-66,0

Tab. 2:

Gemittelte Normalwerte (Median) und Bereich der Basalwerte (0') und der stimulierten Werte (30') von FSH und LH aus Messungen an 103 Knaben aus dem Patientengut der Hauner'schen Kinderklinik. LHRH-Dosis: 160 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche (nach Butenandt (7))

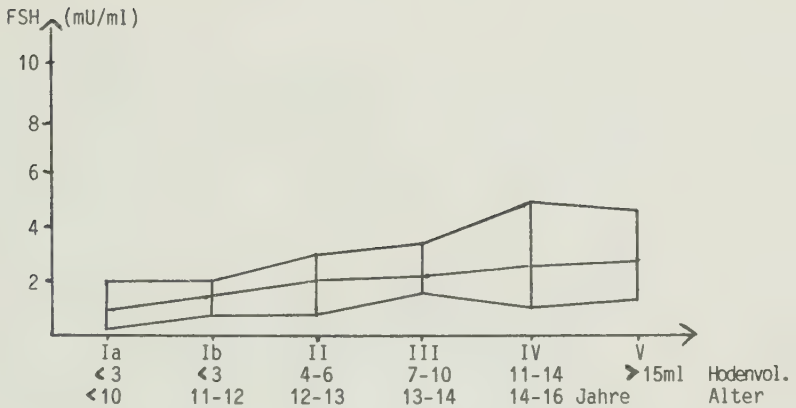


Abb. 2: Gemittelte Normalwerte (Median) und Bereich von FSH aus Messungen an 103 Knaben aus dem Patientengut der Hauner'schen Kinderklinik. Basalwerte (0') vor LHRH-Applikation. (nach Butenandt (7))

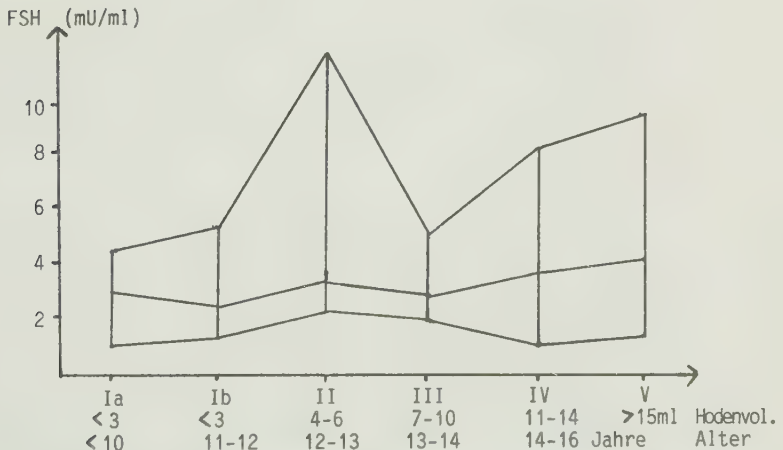


Abb. 3: Gemittelte Normalwerte (Median) und Bereich von FSH aus Messungen an 103 Knaben aus dem Patientengut der Hauner'schen Kinderklinik. Stimulierte Werte (30') 30 Minuten nach LHRH-Applikation. LHRH-Dosis: $160 \mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche (nach Butenandt (7))

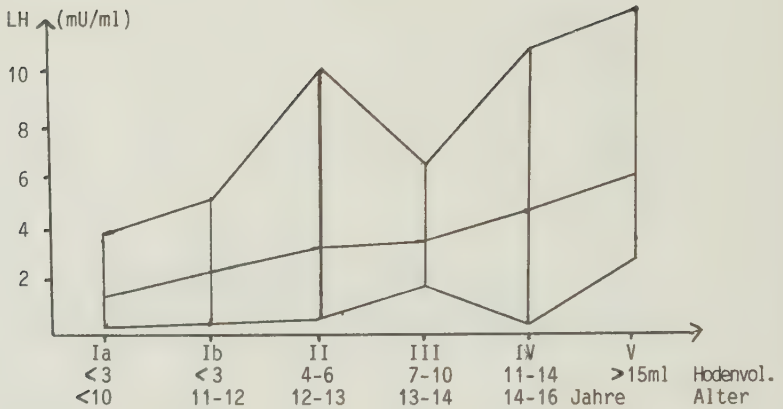


Abb. 4: Gemittelte Normalwerte (Median) und Bereich von LH aus Messungen an 103 Knaben aus dem Patientengut der Hauner'schen Kinderklinik. Basalwerte (0') vor LHRH-Applikation. (nach Butenandt (7))

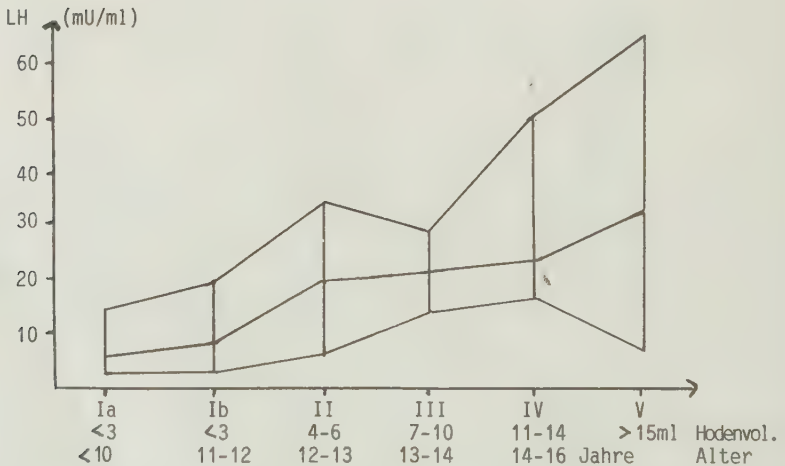


Abb. 5: Gemittelte Normalwerte (Median) und Bereich von LH aus Messungen an 103 Knaben aus dem Patientengut der Hauner'schen Kinderklinik. Stimulierte Werte (30') 30 Minuten nach LHRH-Applikation. LHRH-Dosis: $160 \mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche (nach Butenandt (7))

Auch andere Autoren (1, 6, 48) sind sich darüber einig, daß sich die LH-Werte zwischen frühem und spätem Pubertätsstadium deutlich unterscheiden. Der FSH-Anstieg zu Pubertätsbeginn erfolgt etwas später, er ist nicht so stark und deutlich, aber kontinuierlich.

2.3 Regulation der Gonadotropin-Gonaden-Funktion

Die Regulation der Hormonsekretion geschieht im wesentlichen durch Selbststeuermechanismen, wie Abb. 6 zeigt. LH stimuliert die Leydigzellen zur Testosteronsynthese und -sekretion. Dies hat einen negativen Rückkopplungseffekt auf die Adenohypophyse und hemmt damit die LH-Abgabe direkt; ebenso wirkt es auf dem Niveau des Hypothalamus und hemmt hier die LHRH-Abgabe (11, 39).

Das Luteinisierungshormon wird nicht kontinuierlich, sondern episodisch sezerniert, und zwar den LHRH-Impulsen folgend (19). Diese sind jedoch in der frühen Kindheit in Frequenz und Amplitude noch nicht hoch genug, um faßbare Schwankungen der LH-Plasmaspiegel zu bewirken. Dazu führt erst eine Zunahme von Amplitude und Frequenz der LHRH-Impulse in der frühen Pubertätsphase. So erklärt sich auch die schlafinduzierte Gonadotropinsekretion, die für die beginnende Pubertät so charakteristisch ist.

Das Follikel-stimulierende-Hormon hat seine Rezeptoren an den Sertoli-Zellen, die neben Östradiol ein noch nicht sicher definiertes Peptidhormon, das Inhibin bilden (15). Dieses Peptid und das zu Östradiol aromatisierte Testosteron sind das negative Rückkopplungssignal für die FSH-Sekretion am Hypophysenvorderlappen.

In den Sertoli-Zellen stimuliert FSH die Synthese des androgen-bindenden Proteins, das im Bereich der Tubuli zu einer Erhöhung der Testosteronkonzentration beiträgt (Abb.7). Außerdem reguliert FSH die LH-Rezeptorenzahl an den Leydigzellen und bewirkt somit

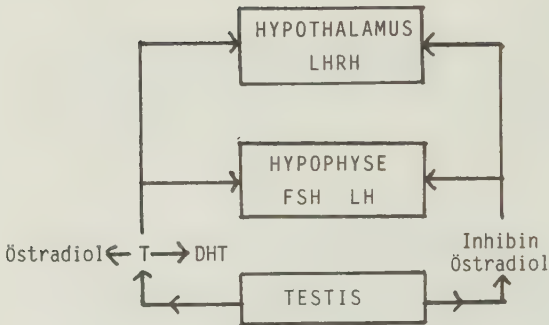


Abb. 6: Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse:
Kaskade der Stimulation und Rückkopplung (nach Lincoln (39)).

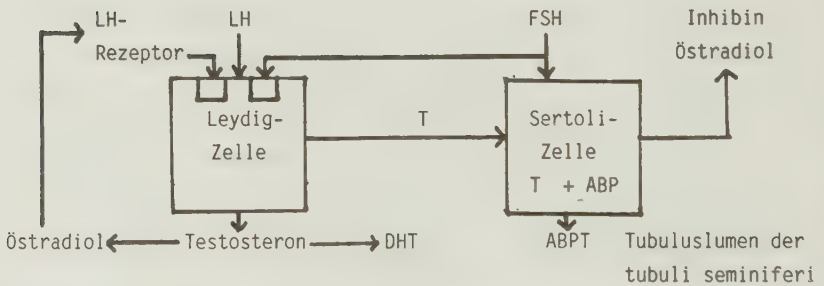


Abb. 7: Intratestikuläre Wirkung von LH und FSH auf die Leydig- und
Sertoli-Zelle (nach Lipstett (40)).
T Testosteron
DHT Dihydrotestosteron
ABP Androgenbindungsprotein
ABPT Androgenbindungsprotein-Testosteronkomplex (intratubuläre
Testosteronkonzentration)

auch einen hohen intratubulären Testosterongehalt, der für eine normale Spermiogenese Voraussetzung ist (56). Die FSH-Kontrolle der Spermiogenese ist also eng mit der Testosteronsynthese gekoppelt.

Unter normalen Verhältnissen herrscht ein ausgewogenes Gleichgewicht zwischen den inkretorischen Funktionen der Hypophyse und der Gonaden. Der "Gonadostat", der dieses Gleichgewicht aufrechterhält, liegt im Hypothalamus und zeigt im Verlauf der Entwicklung unterschiedliche Empfindlichkeiten:

Vom Feten bis zur Kindheit nimmt die Empfindlichkeit für negative Rückkopplung auf Sexualsteroiden zu. Mit der Frequenz- und Amplitudenzunahme der LHRH-Impulse, der zunehmenden LH-FSH-Reaktion auf LHRH und mit dem Anstieg der Sexualsteroiden aus den Gonaden nimmt die Empfindlichkeit für negative Rückkopplung auf diese Steroide jedoch wieder ab. Dazu tragen auch die schlafassoziierte LH-Ausschüttung und die episodische LH-Sekretion zu Pubertätsbeginn bei. Im Laufe der Adoleszenz bildet sich eine positive Rückkopplung aus (21).

Nach Ausschaltung der Gonaden oder auch bei Gonadeninsuffizienz hinsichtlich der Steroidsynthese entfällt die Hemmwirkung der Sexualhormone auf die übergeordneten Zentren. Die Folge ist eine vermehrte Bildung von Releasingfaktoren und damit auch eine vermehrte Produktion und Sekretion von FSH und LH (Abb. 8).

Die Gabe von Sexualsteroiden führt zu einem erhöhten Hormonspiegel und damit zu einer Hemmung des Sexualzentrums - es werden weniger Gonadotropine gebildet. Dies ist der Grund, weshalb z.B. die Behandlung mit höheren Östrogen- oder Androgendosen zur Atrophie der Gonaden führt (Abb. 9).

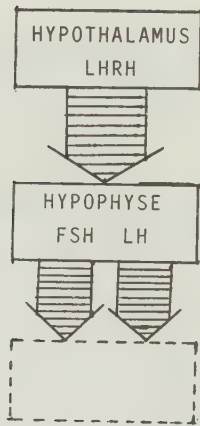


Abb. 8: Schema der Regulation nach Ausschaltung der Gonadenfunktion

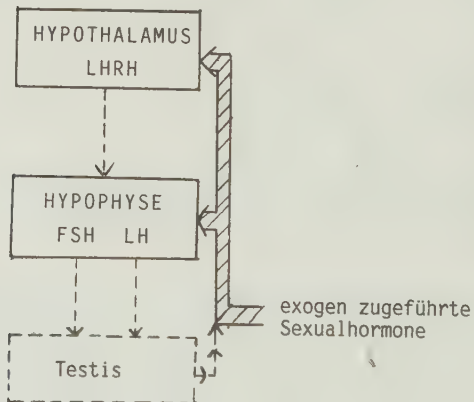


Abb. 9: Schema der Regulation bei exogener Hormongabe

3. Anorchie

Alle Unterfunktionszustände der Testes - sowohl die inkretorische wie die sekretorische Insuffizienz - bezeichnet man als Hypogonadismus. Beim Hypogonadismus ist der hypothalamisch-hypophysär-gonadale Regelkreis auf irgendeiner Stufe gestört.

Liegt die Störung im Hypothalamus, so spricht man von tertiärem, liegt sie in der Hypophyse, so spricht man von sekundärem Hypogonadismus. Beide Formen sind hypogonadotrop, d.h. die Gonadotropinspiegel sind niedriger als normal.

Beim primären Hypogonadismus liegt die Schädigung im Niveau der Hoden. Die primäre Testisinsuffizienz ist ein hypergonadotroper Hypogonadismus. Hier gibt es drei Unterscheidungsmöglichkeiten, wie in Abb. 10 dargestellt:

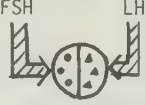
Besteht nur eine interstitielle Insuffizienz, wie z.B. bei Leydig-Zell-Aplasie oder im männlichen Klimakterium, so steigt hauptsächlich das LH an.

Besteht dagegen eine tubuläre Insuffizienz, so steigt vor allem das FSH. Dies kann bei exogenen Schädigungen, z.B. durch Entzündungen, Wärme (Fieber, Kryptorchismus), alpha-, beta-, gamma-Strahlen oder Druck und auch bei verschiedenen Chromosomenaberrationen (del Castillo-Syndrom) der Fall sein.

Bei tubulärer und interstitieller Insuffizienz sind entsprechend LH und FSH betroffen. Auch hierfür gibt es verschiedene Entstehungsmöglichkeiten: Das Kastrationssyndrom, die konnatale Anorchie, totale Atrophie, Erb-leiden, degenerative Syndrome und die Behandlung mit Anti-Androgenen (chemische Kastration).

Anorchie ist eine Form des hypergonadotropen Hypogonadismus. Anorchie liegt vor, wenn bei einem phänotypisch und genotypisch männlichen Patienten kein Hodengewebe mehr vorhanden ist. Der Samenstrang endet in einem fibrösen Gewebe, das Reste des Wolffschen Ganges, Muskelfasern und Kalkeinlagerungen enthält (24). Da die

Primäre Insuffizienz:

tubulär und interstitiell	tubulär	interstitiell
 connatale Anorchie, totale Atrophie, Kastration, Cyproteron-Therapie	 tubuläre Schädigung, Klinefelter-Syndrom	 männl. Klimakterium, Clomid-Therapie, Leydig-Zell-Agenesie

Sekundäre und tertiäre Insuffizienz:

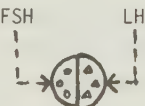
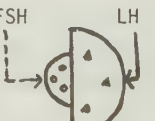
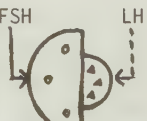
tubulär und interstitiell	tubulär	interstitiell
 idiopathischer Eunuchismus, Adenohypophyseninsuffizienz, AGS, Oestrogen Therapie, Prolaktinom	 Pubertas praecox	 Testosterontherapie

Abb. 10: Schema der primären, sekundären und tertiären, tubulären und interstitiellen Testesinsuffizienz und der Gonadotropin-Testiskorrelationen (nach Labhart (37))

Entwicklung des männlichen Phänotyps das Vorhandensein von hormonal aktivem Testisgewebe in der Fetalperiode voraussetzt, muß angenommen werden, daß die Testes bei diesen Patienten während der späten intrauterinen Entwicklung degeneriert sind.

Differentialdiagnostisch ist die Anorchie vom beidseitigen Kryptorchismus abzugrenzen. Bis vor einigen Jahren war eine Operation die einzige Möglichkeit dazu. Dabei wurde jedoch trotz Präparation bis hoch in den Oberbauch oftmals funktionstüchtiges Hodengewebe übersehen. Die frühzeitige Sicherung der Diagnose erfolgt daher heute mit der HCG-Stimulation, da bei fehlendem Testisgewebe mit HCG kein Testosteronanstieg gefunden werden kann (28, 59).

Durch einen LHRH-Provokationstest läßt sich vor Pubertätsbeginn eine überschießende FSH- und LH-Reaktion beobachten. Auch die basalen Gonadotropinspiegel steigen zu dieser Zeit an, was im funktionierenden Feedbackmechanismus begründet ist. Damit ist der Zeitpunkt gekommen, an dem die lebenslängliche Substitution mit einer jeweils altersentsprechenden Dosis Testosteron begonnen werden muß. Dies ist unbedingt erforderlich, um einen normalen Wachstumsverlauf und eine regelrechte Pubertätsentwicklung zu ermöglichen. Die Patienten lassen sich aus psychologischen Gründen meist mit 14-15 Jahren Hodenprothesen einlegen (33).

4. Material und Methoden

4.1 Patienten

Untersucht wurden insgesamt 54 Patienten mit echter oder funktioneller Anorchie. Bei 26 Patienten handelt es sich um eine voll zu substituierende Anorchie, sie bilden Gruppe 1 in dieser Arbeit. Die 18 Patienten der Gruppe 2 haben ein Hodenrestgewebe. Sie werden gar nicht oder erst im beginnenden Erwachsenenalter substituiert. Die 3. Gruppe wird von den restlichen 10 Patienten gebildet, die zum Zeitpunkt der Untersuchung (April 83) noch nicht das Alter erreicht hatten, in dem die Substitution begonnen werden muß.

4.2 Bestimmung von FSH und LH

Bei den oben genannten Patienten wurde Serum-FSH und -LH mittels eines Radioimmunoassays (RIA) untersucht. Da sich die Hormonuntersuchungen über mehrere Jahre hinziehen, wechselten die internationalen Bezugsstandards. Zur Vereinheitlichung sind alle Werte in mU/ml Serum angegeben. Aus den Anmerkungen der Wertetabellen sind die ursprünglichen Maßeinheiten ersichtlich.

Als Umrechnungsfaktoren dienten:

- bei der Umrechnung aus ng IDW (Isotopendienst West Sorin)
für FSH Multiplikation mit 2,85
für LH Multiplikation mit 13,2
- bei der Umrechnung aus ng LER 907
für FSH Division durch 66
für LH Division durch 5
- Werte mit der Anmerkung 3 wurden direkt in mU/ml Serum gemessen, daher ist keine Umrechnung nötig.

Die Umrechnungsfaktoren ergaben sich aus den folgenden Äquivalenzdosen:

1 ng FSH IDW $\cong$ 188 ng LER 907 FSH

1 mU FSH $\cong$ 66 ng LER 907 FSH

1 ng LH IDW $\cong$ 66 ng LER 907 LH

1 mU LH $\cong$ 5 ng LER 907 LH

Internationale Standards (51, 52)

1,0 mIU FSH des 2. IRP 78/549 (MRC) entsprechen

1,0 $\pm$ 0,1 mIU 1. IRP 68/39 (MCR)

2,0 $\pm$ 0,2 mIU 2. IRP-HMG

66,1 $\pm$ 5 ng LER 907

1,0 mIU LH des 1. IRP 68/40 (MRC) entsprechen

1,5 $\pm$ 0,15 mIU 2. IRP-HMG

4,0 $\pm$ 0,5 ng LER 907

Beim LHRH-Test wurden 25 μ g LHRH pro m² Körperoberfläche als Bolus intravenös appliziert, soweit nicht Anmerkung 4 der Wertetabellen darauf hinweist, daß die Dosis 160 μ g pro m² Körperoberfläche betrug. FSH- und LH-Werte wurden vor und 30 Minuten nach Applikation gemessen.

Die untere Nachweisgrenze für FSH und LH lag bei der verwendeten Methode bei 1,5 mU/ml für FSH bzw. bei 1,5 mU/ml für LH.

Bei höheren Werten wurden für FSH Kreuzreaktionen mit HGH, TSH, HCG und LH ermittelt, für LH Kreuzreaktionen mit HGH, TSH und FSH (51, 52). Außerdem sind die durch die Umrechnungsfaktoren bedingten Fehlerquoten zu berücksichtigen.

4.3 Normalwerte

Die in den Graphen eingezeichneten Normalwerte zeigen den Streuungsbereich der Basalwerte bei 103 gesunden Knaben der Hauner'schen Kinderklinik. Ausführliche Aufzeichnungen von basalen und stimulierten Normalwerten finden sich in Tab. 2 und Abb. 2 - 5.

5. Ergebnisse

Diese Arbeit versucht zu zeigen, mit welchem Alter bei Anorchie die Testosteronsubstitution einsetzen muß, um eine normale Entwicklung zu gewährleisten.

Der Zeitpunkt des Substitutionsbeginns richtet sich nach den Serumgonadotropinspiegeln, deren Anstieg die Testosteronsynthese im Hoden stimulieren soll. Der fehlende Testosteronanstieg und der damit verbundene Wegfall des Rückkopplungssignals für die übergeordneten Zentren führt zu einem weiteren Steigen der Gonadotropine. Nun muß mit der externen Gabe von Testosteron begonnen werden. Bei der Festlegung des Zeitpunkts orientiert man sich auch an den stimulierten Gonadotropinwerten, Untersuchungen, die bereits seit Jahren durchgeführt werden (27, 31, 48). Hierbei fanden fast alle Arbeitsgruppen einen deutlichen pubertären Anstieg der stimulierten LH- und FSH-Werte (9, 16, 21, 31, 32).

5.1 Ergebnisse der Gruppe 1

Bei den 26 untersuchten Patienten der Gruppe 1 setzte die Substitution im Durchschnitt mit 11 5/12 Jahren ein (Median 11 3/12, Standardabweichung SA 1,2). Der bei Therapiebeginn jüngste Patient war 9 9/12, der älteste 14 5/12. Bei 8 Patienten begann die Substitution vor ihrem 11. Geburtstag, bei 7 vor ihrem 12. und bei 8 vor ihrem 13.; die übrigen 3 wurden später substituiert.

12 Patienten erhielten zu Beginn der Substitution 1 mg, 2,5 mg oder 5 mg Fluoxymesteron pro Tag, die anderen wurden von Anfang an mit Testosteron Undecanoat substituiert: 1 Patient erhielt 20 mg pro Tag, 3 Patienten 40 mg dreimal wöchentlich und 10 Patienten 40 mg pro Tag.

Bei 7 Patienten stiegen die Gonadotropinspiegel trotz Substitution weiter, 5 davon wurden jedoch nur mit einer niedrigen Dosis Fluoxymesteron therapiert, die daraufhin erhöht wurde.

Der Gonadotropinspiegel von 4 Patienten blieb vorerst unverändert, stieg aber in späteren Kontrolluntersuchungen. All diese Patienten erhielten 40 mg Testosteron Undecanoat pro Tag.

Bei den restlichen Patienten sanken die LH- und FSH-Werte bis zur nächsten Kontrolle ab, sie wurden momentan anscheinend altersentsprechend ausreichend substituiert.

Die entsprechenden Gonadotropinspiegel bei Substitutionsbeginn sind aus Tab. 3 ersichtlich. Im Mittel betragen die basalen Werte von FSH 32 mU/ml (Median 32 mU/ml, SA 25) und von LH 46 mU/ml (Median 18 mU/ml, SA 70), die stimulierten Werte von FSH 49 mU/ml (Median 38 mU/ml, SA 43) und von LH 151 mU/ml (Median 100 mU/ml, SA 175).

Bei den Gonadotropinspiegeln vor Pubertätsbeginn sind bereits fast alle Werte leicht erhöht. Die stimulierten FSH- und LH-Werte zeigen einen deutlicheren und früheren Anstieg als die Basalwerte. Während der Pubertät finden sich bei LH weit höhere Spitzenwerte als bei FSH. Die große Streuung mit den stark überschießenden LH-Werten wird durch die Standardabweichung deutlich: Bei den Basalwerten ist die Standardabweichung von LH fast dreimal so groß wie von FSH, bei den stimulierten LH-Werten ist sie sogar fast viermal so groß wie bei den stimulierten FSH-Werten.

Zur Längsschnittbetrachtung dienen die ausführliche Wertetabelle 4 und die jeweils dazugehörigen graphischen Darstellungen. Der Verlauf der Gonadotropinspiegel zeigt deutliche individuelle Schwankungen, die in der Diskussion behandelt werden.

Tab. 3: Alter und Gonadotropinwerte bei Substitutionsbeginn

	Alter bei Substitutions- beginn	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)
Mittel- wert	11 5/12	32	49	46	151
Median	11 3/12	32	38	18	100
SA	1,2	25	43	70	175
Pat. 1	11 2/12	5	13	1	16
Pat. 2	12 6/12	13	28	6	58
Pat. 3	11 4/12	4	12	3	22
Pat. 4	11	20	56	13	110
Pat. 5	11 2/12	10	30	11	40
Pat. 6	13 2/12	26	38	15	112
Pat. 7	9 11/12	22	42	35	100
Pat. 8	9 10/12	68	71	85	373
Pat. 9	12	57	86	47	456
Pat. 10	12 4/12	24	41	15	97
Pat. 11	11	63		47	
Pat. 12	9 11/12	44		4	
Pat. 13	12 5/12	12	34	8	127
Pat. 14	10 5/12	3		47	
Pat. 15	9 9/12	40		20	
Pat. 16	10 10/12	38		55	
Pat. 17	12 2/12	5	17	16	40
Pat. 18	13	88	171	32	514
Pat. 19	10 3/12	14		7	
Pat. 20	11 1/12	37		35	
Pat. 21	10 4/12	37		12	
Pat. 22	12 5/12	67		164	
Pat. 23	11 7/12	9		15	
Pat. 24	12 1/12	49		40	
Pat. 25	12 6/12	131		182	
Pat. 26	14 5/12	68		310	

Erklärung der in den nachfolgenden Tabellen verwendeten Abkürzungen:

Arten der Substitution:

A : 20 mg/die Testosteron Undecanoat

B : 40 mg/die Testosteron Undecanoat

2xB: 2x40 mg/die Testosteron Undecanoat

3xA: 3x20 mg/die Testosteron Undecanoat

B3 : 40 mg dreimal wöchentlich

B5 : 40 mg fünfmal wöchentlich

D : 250 mg Depottestosteron alle 4 Wochen

E : 250 mg Depottestosteron alle 6 Wochen

F1 : 1 mg/die Fluoxymesteron

F3 : 2,5 mg/die Fluoxymesteron

P25: 25mg/die Proviron

Anm.:

1 Werte umgerechnet aus ng/ml IDW

2 Werte umgerechnet aus ng LER 907

3 Werte nicht umgerechnet

4 LHRH-Test mit $160 \mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche

5 Behandlung mit 8000 E HCG

Pfeile in den graphischen Darstellungen zeigen Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderungen an.

Tab. 4: Gruppe 1

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Arm.
Pat. 1	9 3/12		1	6	2	10	3
	10 6/12	-	3	7	2	5	3
	11 2/12	-	5	13	1	16	3
	Therapiebeginn: 12 2/12	F	16		3		3
Pat. 2		B3					
	6 6/12		23		44		1
	8 4/12	-	-		-		
	9 6/12	F1	17	31	9	42	3
Pat. 3	12 6/12	-	13	28	6	58	3,4
	Therapiebeginn: 6 8/12	B3	5		20		1
	8 8/12	-	3	11	6	16	1
	10 4/12	-	2	10	4	12	3
Pat. 4	11 4/12	-	4	12	3	22	3,4
	Therapiebeginn: 12 5/12	B	11		8		3
		D					
	6 8/12		9	13	26	38	1
Pat. 4	7 8/12	-	16		16		1
	8 10/12	-	7	28	16	32	1
	9 6/12	-	11	28	9	30	2
	10 1/12	-	17	35	9	59	2
Pat. 4	11	-	20	56	13	110	3
	Therapiebeginn: 11 6/12	B	21		12		3
		B					
	12		37		27		3
		2x B					

Gruppe 1: Fortsetzung

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Arm.
Pat. 5	9 5/12	-	1	8	4	7	1
	11 2/12	-	10	30	11	40	3
	Therapiebeginn: 12 2/12	B	8	26	10	35	3
		B					
	13 2/12	B	31		17		3
Pat. 6	8 9/12	B	4		13		1
	9 9/12	-	5	10	24	24	1
	10 5/12	-	7	17	8	16	1
	11 2/12	-	18	26	12	38	2
	12 1/12	-	20	35	13	68	3,4
	13 2/12	-	26	38	15	112	3,4
	Therapiebeginn: 14 2/12	B	26		23		3
		B					
Pat. 7	9 11/12		22	42	35	100	1
	Therapiebeginn: 10 2/12	F5	1		12		1
		F5					
	10 10/12	A	57	85	70	475	1
	11 10/12	A	72	110	51	420	2
	12	A	52		54		2
	12 3/12	B	52		18		3
	12 7/12	B	41		26		3
	12 11/12	B	50	97	20	166	3,4
	15 6/12	D1	-		-		
Pat. 8	8	-	9		7		1
	8 8/12	-	38		33		1
	9 10/12	-	68	71	85	373	1
	Therapiebeginn: 10 5/12	B	62		77		1
		B					

Gruppe 1 : Fortsetzung

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Arm.
Pat. 8	10 9/12		63	110	119	554	1
	11 9/12	B	39	68	42	480	2
	12 9/12	B	27		26		3
	13 6/12	2x8	21	47	22	90	3,4
	14 1/12	2x8	29		24		3
	14 7/12	2x8	48		33		3
	15 10/12	2x8	-		-		
		E					
Pat. 9	8 6/12		9		23		1
	9 6/12	-	10		4		1
	12		57	86	47	456	2
	Therapiebeginn: 12 10/12	B	59	100	34	220	3,4
	13 5/12	B	50		83		3
	13 10/12	2x8	51		37		3
	14 11/12	2x8	-		-		
		D					
Pat. 10	7 11/12		2		10		1
	10	-	1		24		1
	12 4/12		24	41	15	97	2
	Therapiebeginn: 13 9/12	B	56	106	37	184	3
	14 6/12	B	29	55	25	116	3
		B					
Pat. 11	10 8/12		27	32	16	625	1,5
	10 9/12	-	24	89	79	158	1
	11	-	63		47		1
	Therapiebeginn: 11 6/12	B	35	85	8	440	1
		B					

Gruppe 1: Fortsetzung

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Anm.
Pat. 11	12 2/12		106	248	116	1000	2
		B					
	13 2/12		-		-		
		2xB					
	14 6/12		196		130		3
Pat. 12		D					
	15 7/12		-		-		
		D					
	7 3/12		30		15		1
		-					
	9 11/12		44		4		1
	Therapiebeginn: B3						
	10		17		8		1
		B3					
	10 2/12		51		63		1
		B3					
	10 5/12		55		43		1
		B3					
	10 9/12		15		47		1
		B3					
	12 5/12		62	136	60	648	2
		B					
	13 5/12		61		41		3
		2xB					
	13 11/12		69		39		3
		2xB					
Pat. 13	15 5/12		-		-		
		D					
	16 5/12		-		-		
		E					
	8 9/12		1		20		1
		-					
	9 6/12		3		32		1
		-					
	9 10/12		4		16		1
		-					
	10 5/12		3		16		1
		-					
	10 9/12		-	29	-	54	1
		-					
	11 4/12		3		32		1
		-					
	11 5/12		7	27	11	50	1
		-					
	11 10/12		12	34	8	127	1
	Therapiebeginn: A						
	12 5/12		-		-		
		A					

Gruppe 1: Fortsetzung

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mIU/ml)	FSH 30' (mIU/ml)	LH 0' (mIU/ml)	LH 30' (mIU/ml)	Anm.
Pat. 13	13 2/12		-		-		
	13 9/12	B	46	65	38	114	3
	15	B	-		-		
	15 8/12	2x8	46		28		3
	16 6/12	D	-		-		
		E					
Pat. 14	7 6/12		1		11		1
	10 3/12	-	3		5		1
	10 5/12	-	3		47		1
	10 6/12	Therapiebeginn B3	6		32		1
	10 8/12	B3	5		24		1
	10 9/12	B5	7		8		1
	11 1/12	B5	2		4		1
	11 4/12	B5	0	3	16	16	1
	11 11/12	B5	45	87	81	334	1
	12 7/12	B	32		20		2
	12 10/12	B	5	16	8	56	2
	13 2/12	B	21	33	14	136	2
	13 8/12	B	20		11		3
	14 9/12	3xA	104		79		3
	15 3/12	3xA	-		-		
	16 3/12	2x8	-		-		
	16 9/12	D	-		-		
		E					

Gruppe 1: Fortsetzung

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Arm.
Pat. 15	8 6/12		42		45		1
	9 9/12	-	40		20		1
	Therapiebeginn: F3						
	10 9/12	F3	77		75		1
	12	D1	109	188	79	824	1
	13 5/12	3xB	-		-		
Pat. 16	8 2/12		23		7		1
	9 7/12	-	26		-		1
	10 3/12	-	26		25		1
	10 10/12	-	38		55		1
	Therapiebeginn: F3						
	11 4/12	B	130		334		1
	11 7/12	B	77		26		1
	11 11/12	2xB	51		142		1
	12 4/12	2xB	58	84	39	435	1
	12 11/12	2xB	51		142		1
	13 6/12	2xB	60	83	74	422	2
	14	D1	52	74	115	306	2
	14 8/12	D1	27		31		3
	16 5/12	D	-		-		
	11 6/12	-	5		40		1
	12 2/12		5	17	16	40	1
Pat. 17	Therapiebeginn: B						
	12 6/12	B	2	3	16	16	1
	12 9/12	B	6	6	16	24	1
	13 6/12	B	35	58	24	212	2
	13 9/12	B	42	65	48	280	2
		B					

Gruppe 1: Fortsetzung

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Arm.
Pat. 17	14 6/12		37	52	20	75	3
		2x8					
	15 1/12		79	151	40	182	3
		2x8					
	15 7/12		57		32		3
		D					
Pat. 18	17		0		0		3
		D					
	17 9/12		-		-		
		E					
	12 8/12		88	171	32	514	1,5
		-					
Pat. 19	13		-		-		
	Therapiebeginn: B	B					
	13 5/12		22	34	55	158	1
		B					
	13 9/12		77	99	126	396	1
		B					
Pat. 20	15 11/12		45		41		3
		2x8					
	17 9/12		-		-		
		D					
	9 11/12		9		24		1
		-					
Pat. 21	10 3/12		14		7		1
	Therapiebeginn: F1	F1					
	11		19		19		1
		F1					
	11 9/12		49		61		1
		F5					
Pat. 22	12 9/12		123		55		1
		B					
	13		58		87		1
		B					
	13 10/12		-		-		
		2x8					
Pat. 23	15		34		45		2
		2x8					
	15 7/12		36		25		3
		D					
	9 10/12		28		26		1
		-					
Pat. 24	10 7/12		39		17		1
		-					
	11 1/12		37		35		1
	Therapiebeginn: F3	F3					
	11 4/12		6		13		1
		F3					

Gruppe 1: Fortsetzung

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Arm.
Pat. 20	12		83		103		1
		F3					
	12 6/12	B	112		102		1
	12 7/12	B	54		99		1
	12 10/12	B	95		158		1
	13 1/12	B	79		79		1
	13 4/12		106		126		1
	13 7/12	2x8	82		198		1
	14	2x8	56	77	118	471	1
	14 4/12	3x8	-		-		
	14 8/12	3x8	23		174		1
	15 1/12	3x8	65		144		2
	15 8/12	D	64	98	139	440	2
Pat. 21	10 1/12	-	37		12		1
	10 4/12		-		-		
	Therapiebeginn: F5						
	10 7/12	F3	1		12		1
	11	F3	54		83		1
	11 6/12	F3	51		70		1
	12 1/12	F3	98		107		1
	12 7/12	F3	28		16		1
	13 1/12	F1	27		43		1
	13 2/12	B	65		35		1
	13 5/12	B	101		67		1
	13 9/12		124		110		1
	14 2/12	2x8	78	152	47	475	1
		2x8					

Gruppe 1: Fortsetzung

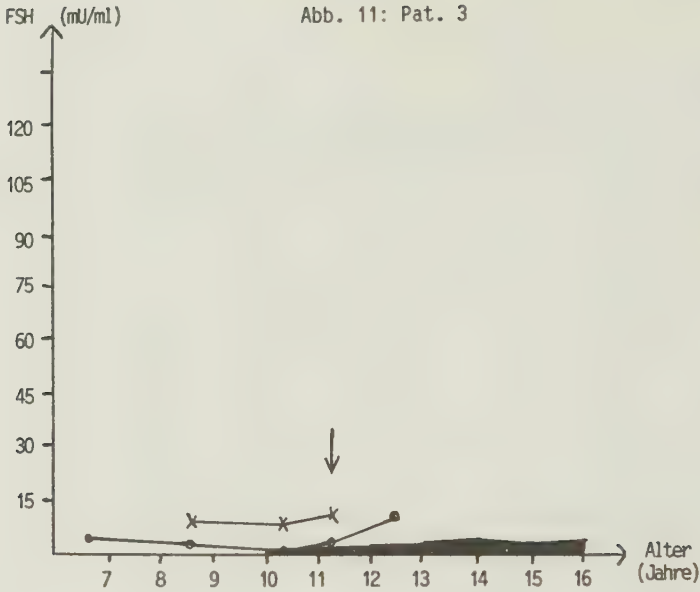
	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mIU/ml)	FSH 30' (mIU/ml)	LH 0' (mIU/ml)	LH 30' (mIU/ml)	Arm.
Pat. 21	14 5/12		99		79		1
		2x8					
	14 9/12		116		91		1
		2x8					
	15 2/12		83	109	126	483	1
		2x8					
	15 8/12		80		78		2
Pat. 22		2x8					
	16 2/12		53		36		3
		2x8					
	17 2/12		40		44		3
		D					
	12 2/12		147		162		1
		-					
	12 5/12		67		164		1
	Therapiebeginn: F5						
	12 10/12		57		132		1
		F5					
	13 2/12		84		107		1
		F5					
	13 8/12		79		174		1
		F5					
	13 11/12		91		238		1
		F5					
	14 4/12		99		143		1
		F5					
	14 5/12		82		248		1
		B					
	14 6/12		96		178		1
		2x8					
	14 10/12		120		242		1
		2x8					
	15 4/12		97		246		1
		2x8					
	15 7/12		108		150		1
		2x8					
	15 11/12		131		620		1
		3x8					
	16 7/12		74		110		2
		3x8					
	17 7/12		56		44		3
		D					
Pat. 23	11		7		37		1
		-					
	11 7/12		9		15		1
	Therapiebeginn: F5						
Pat. 23	12 1/12		72		33		1
		P25					

Gruppe 1: Fortsetzung

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Arm.
Pat. 23	12 9/12		53		69		1
		P25					
	13 3/12		93		107		1
		F5					
	14		112		168		1
		F5					
	14 7/12		27		107		1
		D					
	14 9/12		113		162		1
		2x8					
	14 11/12		111		164		1
		2x8					
	15 3/12		97		119		1
		2x8					
	15 10/12		86		66		1
		2x8					
Pat. 24	16 4/12		103	120	131	341	1
		3x8					
	16 9/12		65	88	53	254	2
		3x8					
	17 4/12		51	82	53	254	2
		3x8					
	19 8/12		70		22		3
		3x8					
	11 7/12		57		32		1
		-					
Pat. 25	12 1/12		49		40		1
	Therapiebeginn: F5						
	12 9/12		33		37		1
		F5					
	13 4/12		160		33		1
		D					
	13 7/12		4		24		1
		D					
	13 11/12		1		20		1
		D					
	14 5/12		3		12		1
		B					
Pat. 25	14 6/12		9		12		1
		B					
	14 8/12		47		190		1
		2x8					
	11 11/12		55		8		1
		-					
Pat. 25	12 6/12		131		182		1
	Therapiebeginn: F5						
	12 11/12		111		169		1
		F5					

Gruppe 1: Fortsetzung

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Arm.
Pat. 25	14 3/12		85		104		1
	15 1/12	P25	68		143		1
	15 4/12	F5	71		53		1
	16 4/12	F5	64	114	158	541	1
	16 11/12	D	2		8		1
	17 10/12	D	43	66	162	440	2
	21 7/12	D	28		20		3
	14 5/12		68		310		1
	14 9/12		65		180		1
	15 2/12		49		129		1
Pat. 26	15 10/12		64		59		1
	16 4/12		56		121		1
	16 10/12		46		125		1
	17 9/12		63		166		1
	18 7/12		60		158		1
	19 2/12		34	48	127	436	1
	Therapiebeginn:	F5					
		F5					
		F5					
		F5					

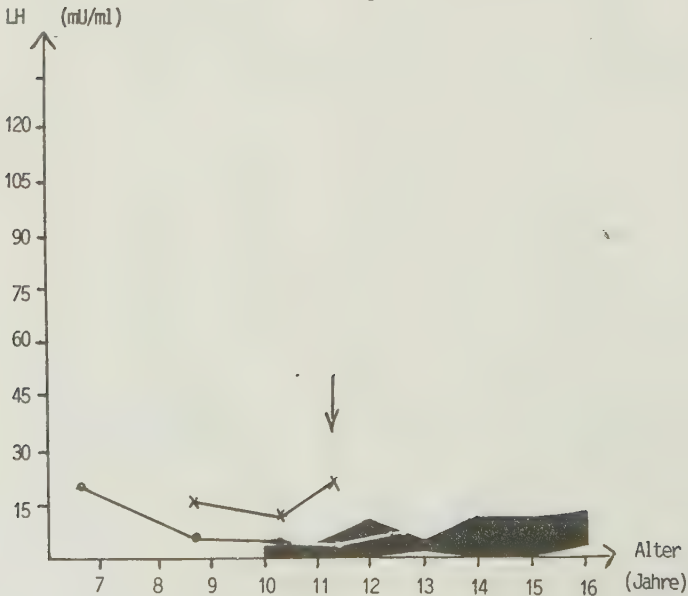


Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: X—X

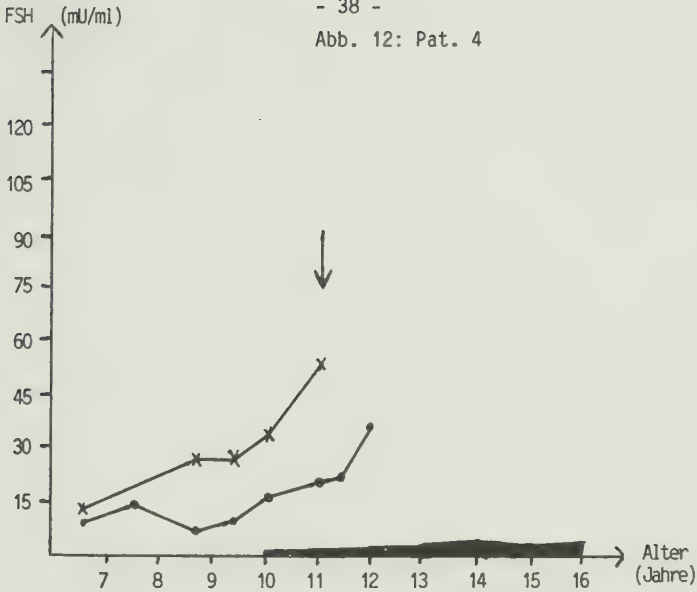
Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche



- 38 -

Abb. 12: Pat. 4

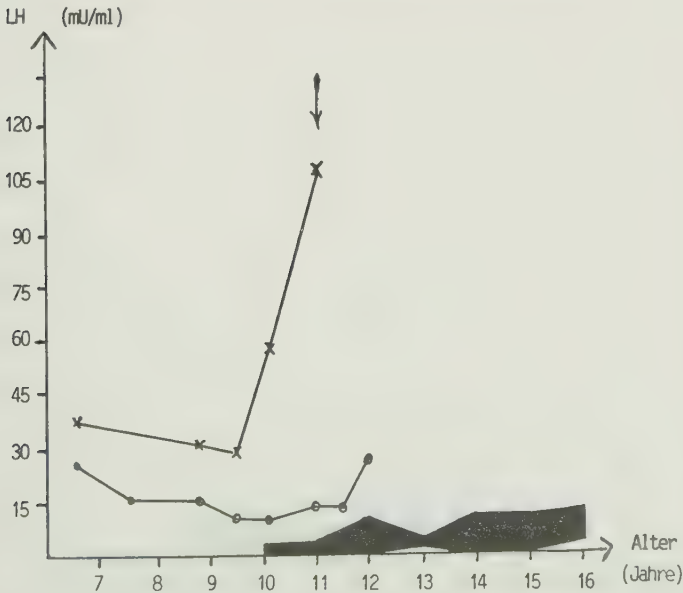


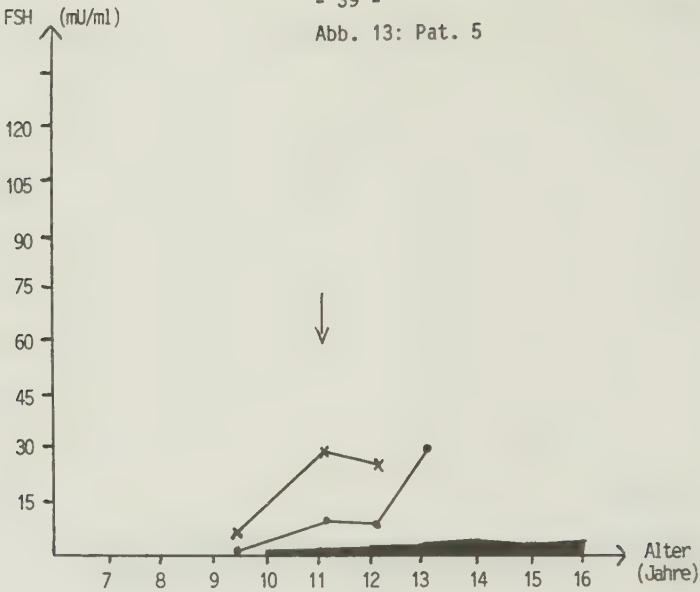
Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: ×—×

Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche



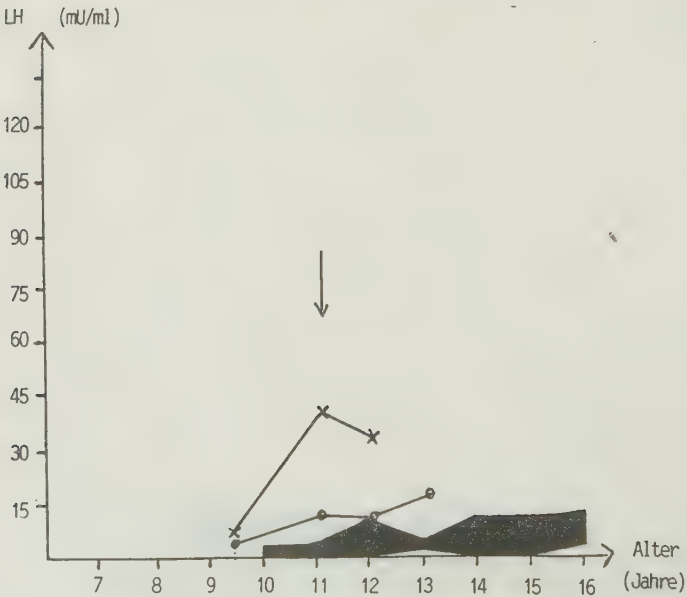


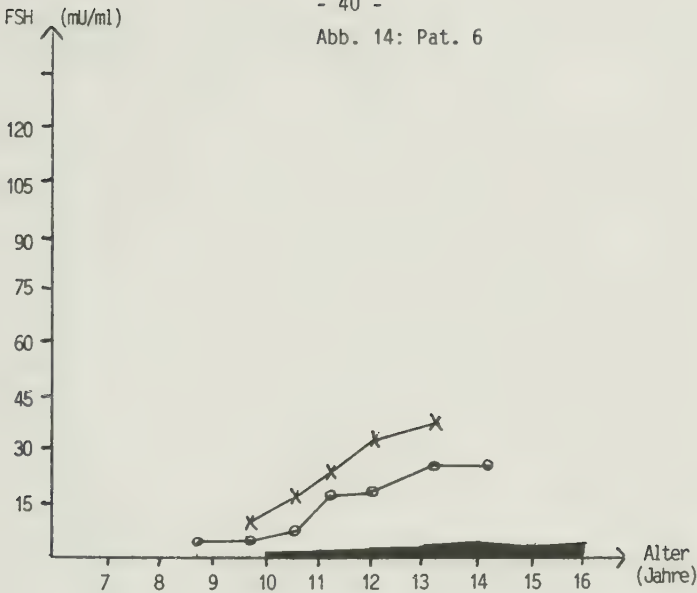
Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: X—X

Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche



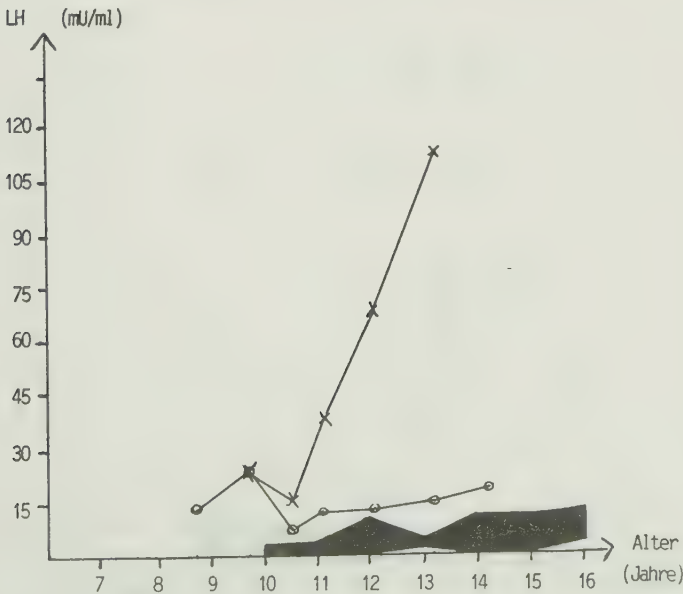


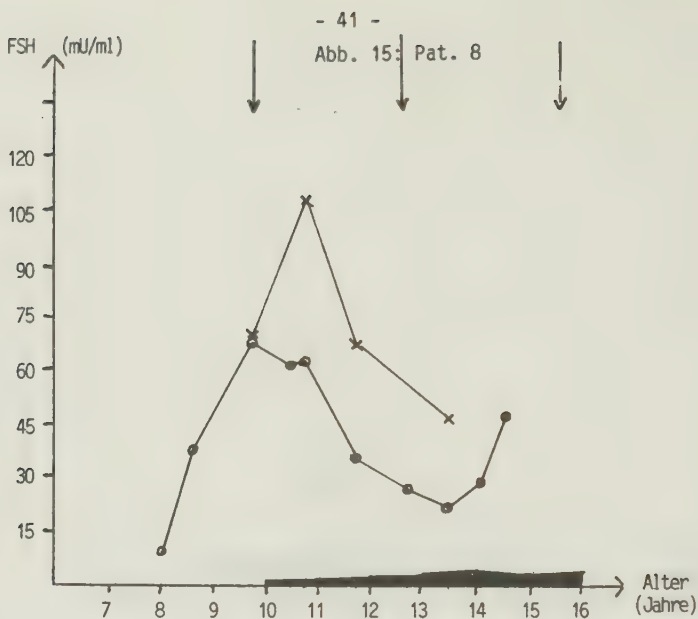
Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: X—X

Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche



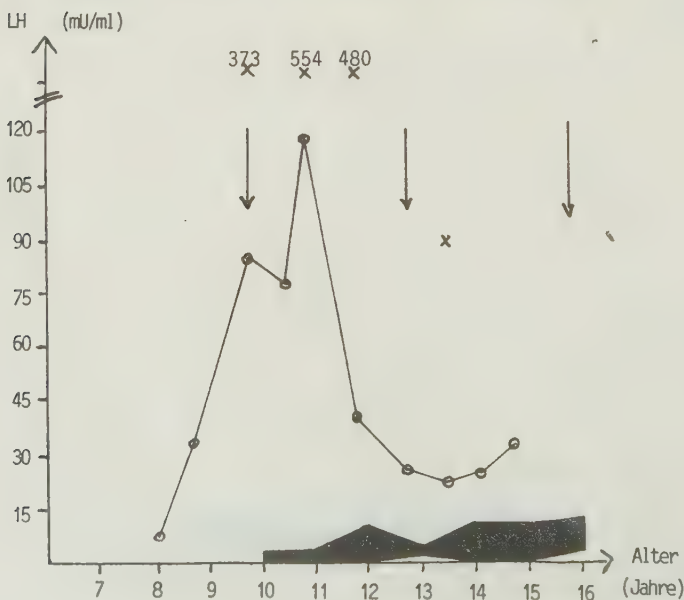


Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: X—X

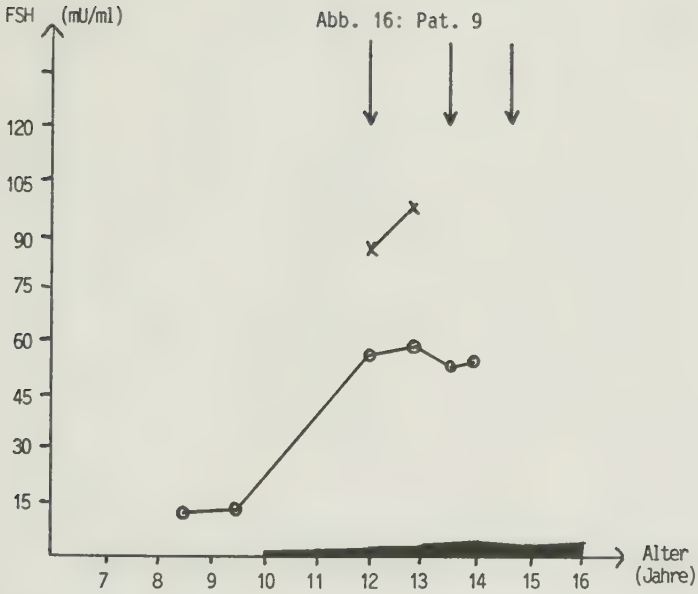
Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche



- 42 -

Abb. 16: Pat. 9



Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: ×—×

Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche

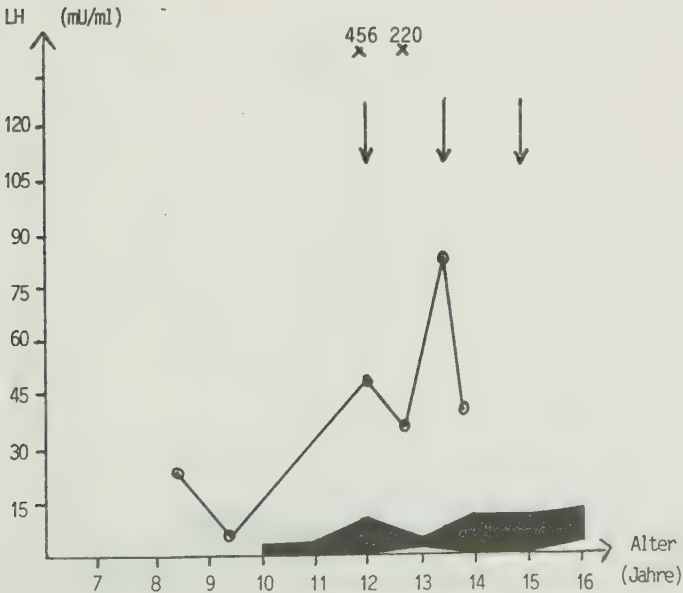
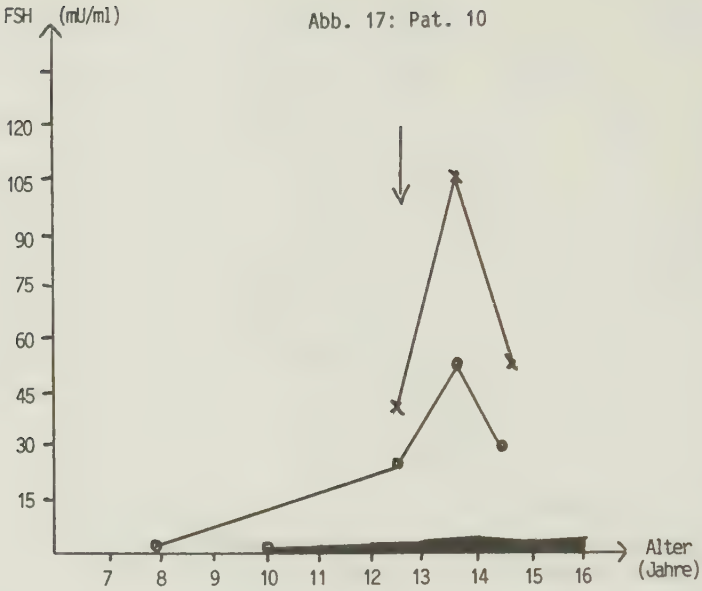


Abb. 17: Pat. 10

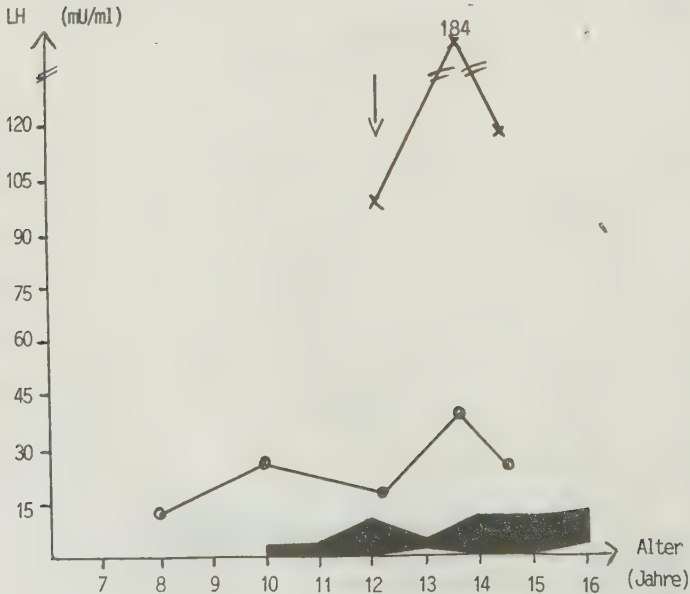


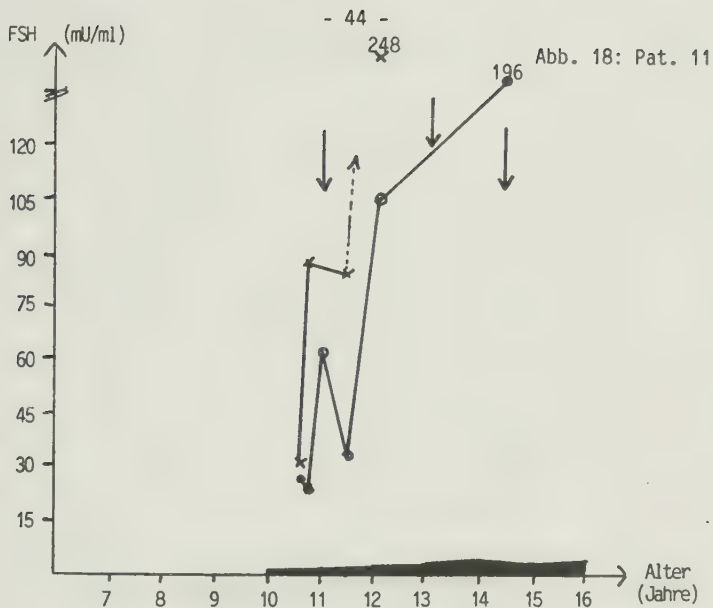
Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: X—X

Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche





Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: ×—×

Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche

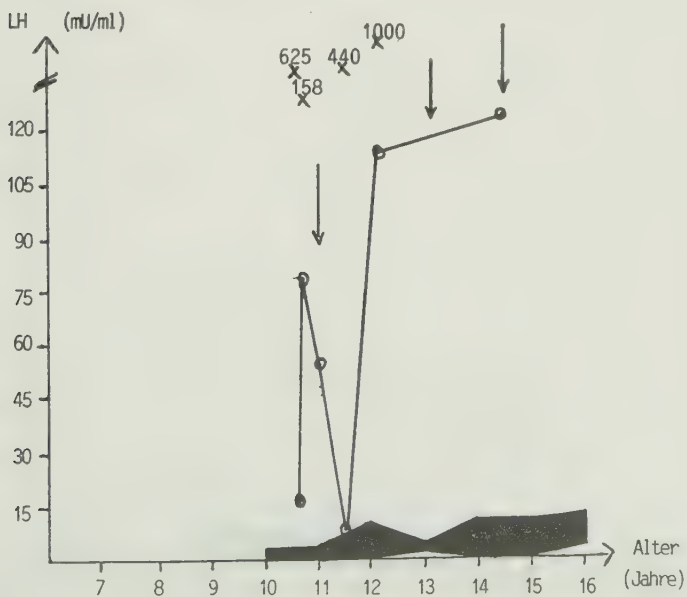
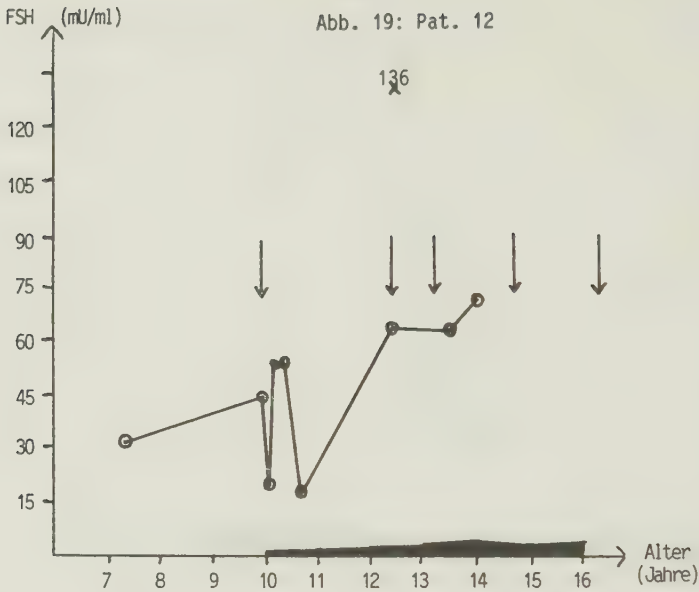


Abb. 19: Pat. 12

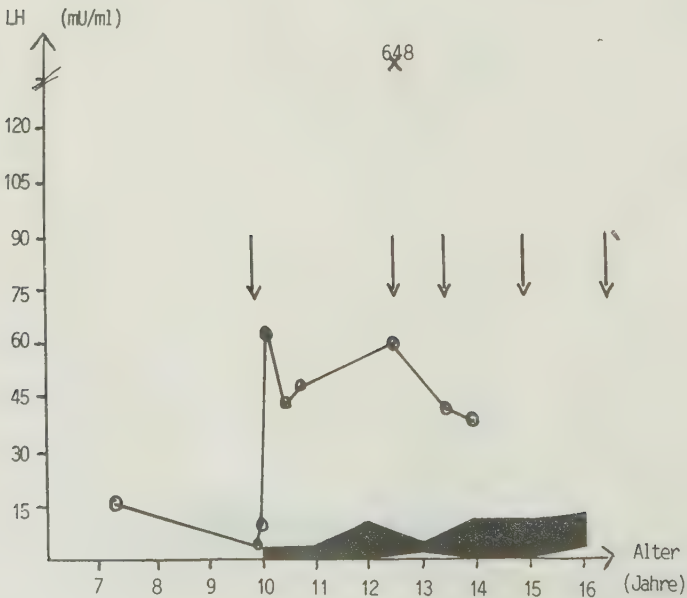


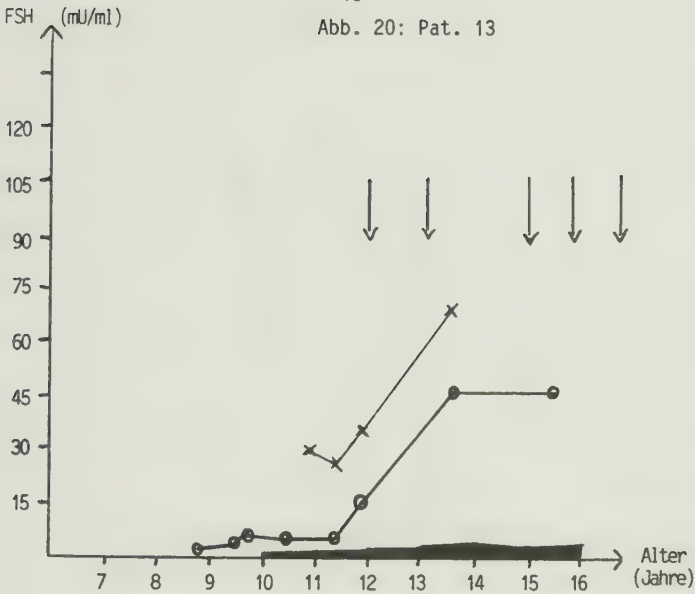
Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: X—X

Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche



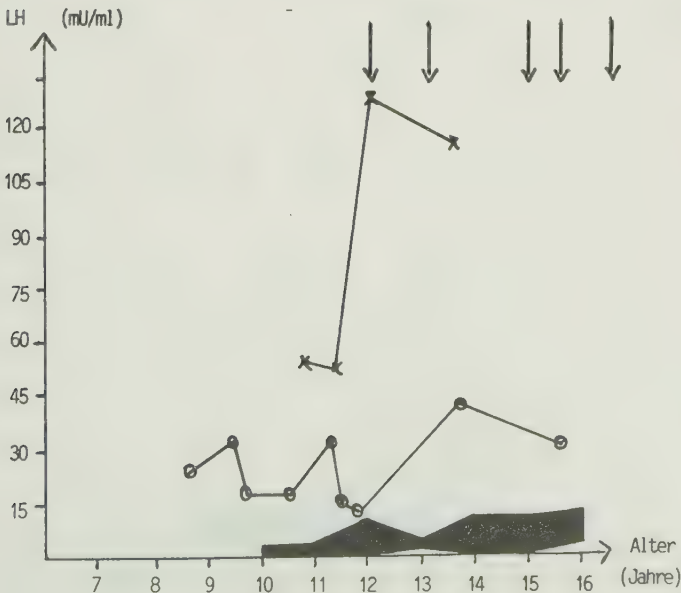


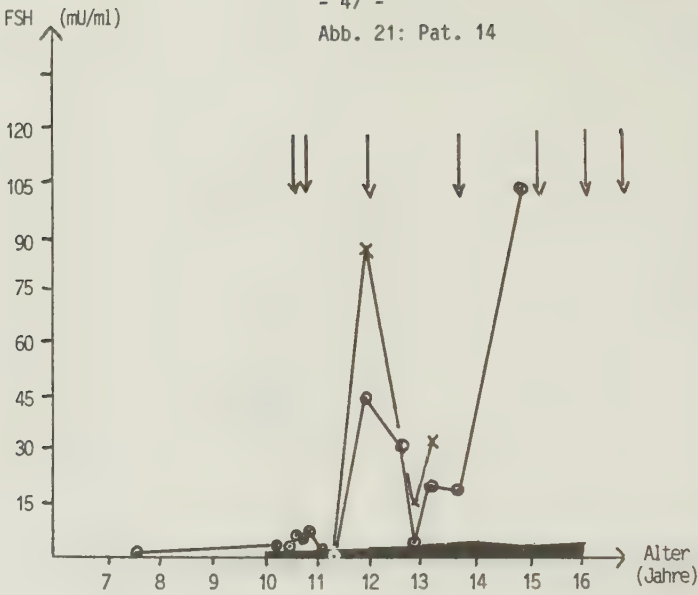
Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: X—X

Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche





Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: X—X

Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche

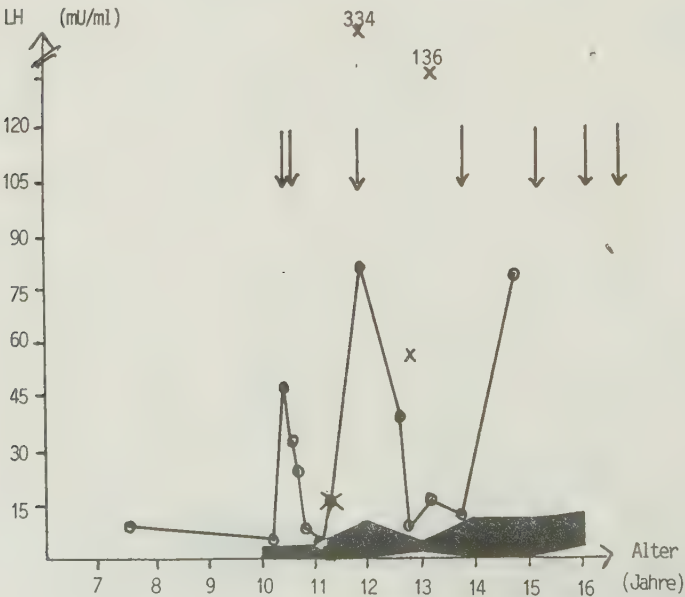
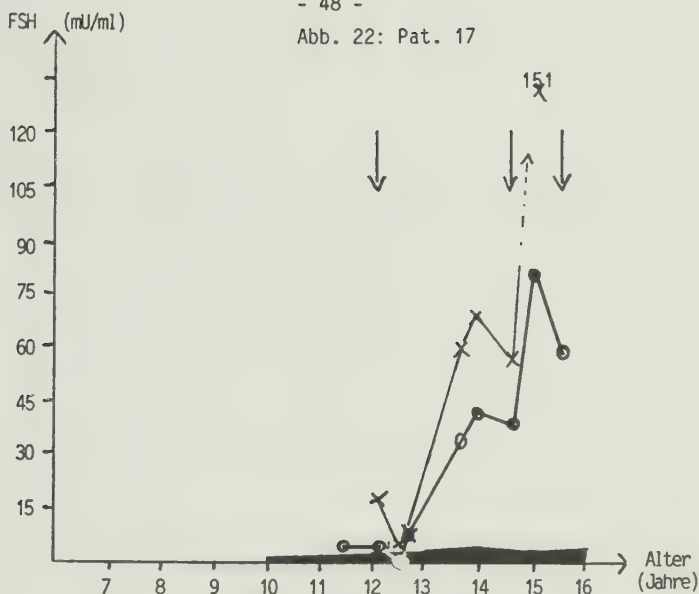


Abb. 22: Pat. 17



Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: X—X

Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche

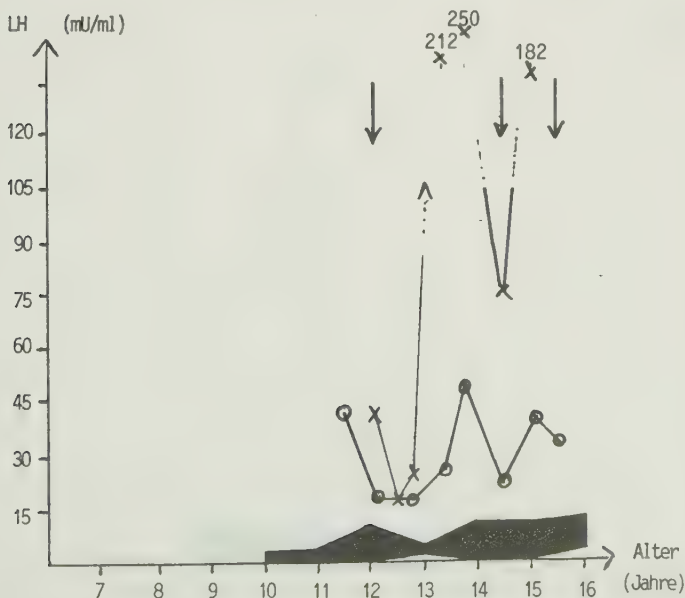
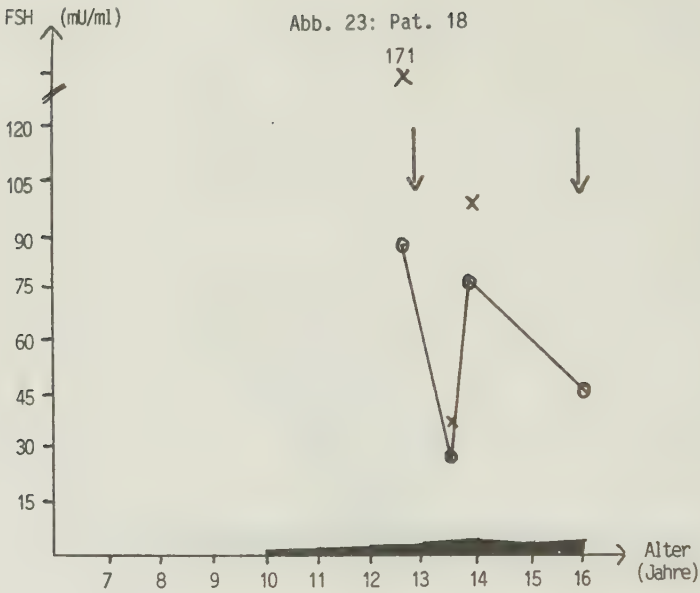


Abb. 23: Pat. 18

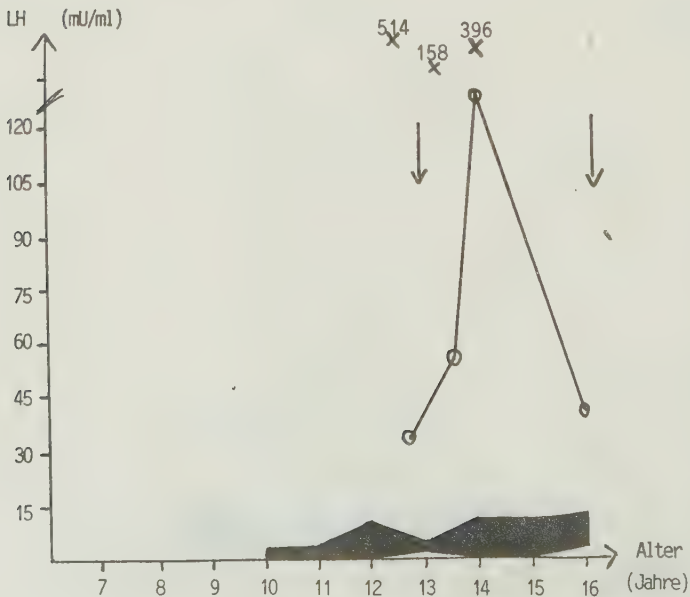


Basalwerte: ○—○

Stimulierte Werte: X—X

Therapiebeginn bzw. Substitutionsänderung: ↓

Bereich der Basalwerte bei Gesunden: Schwarze Fläche



5.2 Ergebnisse der Gruppe 2

Bei den 18 Patienten der Gruppe 2 handelt es sich um Knaben, die noch funktionstüchtiges Hodengewebe besitzen. Die endogene Testosteronsynthese ist zumindest teilweise noch erhalten. Die vorpubertären Gonadotropinspiegel liegen daher meist im Normbereich. Mit zunehmendem Alter steigt der Testosteronbedarf des Körpers an, kann aber nicht immer voll gedeckt werden. Die Gonadotropinspiegel steigen daher.

12 Patienten müssen nicht substituiert werden, 6 Patienten werden mit Testosteron behandelt, wie Tabelle 5 zeigt.

Tab. 5: Gruppe 2

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Arm.
Pat. 1	5 10/12	-	1	6	1	7	3
Pat. 2	4 11/12	-	1	5	3	7	3
Pat. 3	6 9/12	-	3		16		1
	7 10/12	-	2		28		1
	8 10/12	-	1	3	14	24	1
	9 10/12	-	0	1	33	37	1
	10 11/12	-	1		4		3
	12 11/12	-	0	2	1	21	3
	13 7/12	-	0		1		3
Pat. 4	9 7/12	-	1	2	13	477	1
	11 1/12	-	2		21		1
	13 4/12	-	8	15	6	37	3
Pat. 5	11 3/12	-	2	10	8	71	1
	12 5/12	-	6	14	15	71	1
	13 6/12	-	7	14	4	34	1
	14 7/12	-	4	13	7	62	3
	14 11/12	-	6	23	6	74	3
Pat. 6	13 11/12	-	76		72		2
	14 7/12	-	63	128	43	232	3
	14 8/12 Therapie	D	50	120	41	1000	3
	16	-	3		3		3
	16 8/12	-	36	67	92	364	3

Gruppe 2: Fortsetzung

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Arm.
Pat. 7	13 11/12	-	65		58		2
	14 7/12	-	63	128	32	248	3
	Therapie	D					
	16	-	37		10		3
	16 8/12	-	57	68	62	268	3
Pat. 8	15 1/12	-	2	5	9	37	3
	16 10/12	-	9		7		3
	17 1/12	-	0	1	2	21	3
Pat. 9	16 8/12	-	40	53	27	63	1
	16 9/12	-	38	47	33	73	1
	Therapie	2x8					
	17 5/12	2x8	38	63	22	69	1,4
	18 11/12	-	-		-		
Pat. 10	16 9/12	D	8	22	4	30	3
	17 2/12	-	13	27	7	29	3
	18 6/12	-	19	39	4	29	3
Pat. 11	12 10/12	-	29		-		1
	13 3/12	-	53		55		1
	14 4/12	-	78	99	106	393	1
	15	-	65		106		1
	15 10/12	-	55	72	131	360	1
	17	-	44		44		3
	17 7/12	-	37	61	33	154	3
	18 9/12	-	30		49		3
Pat. 12	15 10/12	-	9	15	25	111	1

Gruppe 2 : Fortsetzung

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Arm.
Pat. 13	14 1/12	-	23		45		1
	14 4/12	-	27		28		1
	15 1/12	-	118		26		1
	17 8/12	-	31	92	16	148	3
Pat. 14	13 3/12	-	2		21		1
	14 7/12	-	2		13		1
	16 3/12	-	3		20		1
	17 2/12	-	4	42	18	372	1
Pat. 15	12 4/12	-	1		7		1
	12 9/12	-	6		30		1
	13 8/12	-	6		7		1
	14 3/12	-	14		17		1
	14 10/12	-	19		25		1
	15 11/12	-	78		273		1
	16 4/12	-	97	145	277	620	1
	Therapie	3xB					
	16 8/12	3xB	85	107	220	182	1
	16 11/12	D	102	97	190	150	1
Pat. 16	14 11/12	F	74		116		1
	15 2/12	F	91		72		1
	15 7/12	D	83		134		1
	16 2/12	D	106		178		1
	16 9/12	D	94	114	221	412	1
	17 5/12	D	2		32		1

Gruppe 2 : Fortsetzung

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Anm.
Pat. 17	14 4/12	-	11		29		1
	15 1/12	-	16		11		1
	15 9/12	-	19		12		1
	16 8/12	-	35		37		1
Pat. 18	21 1/12	-	70		84		1
	21 6/12	-	62		112		1
	Therapie	D					
	23 7/12	D	55	72	119	412	1

5.3 Ergebnisse der Gruppe 3

Die 10 Patienten der Gruppe 3 waren zum Zeitpunkt der Untersuchung für die Substitution noch zu jung. Die basalen Gonadotropinspiegel dieser jungen Patienten liegen meist im Normbereich, die stimulierten Werte sind manchmal erhöht.

Tab. 6: Gruppe 3

	Alter (Jahre)	Subst.	FSH 0' (mU/ml)	FSH 30' (mU/ml)	LH 0' (mU/ml)	LH 30' (mU/ml)	Arm.
Pat. 1	2	-	370		66		1
Pat. 2	2 11/12	-	24	81	6	99	3
Pat. 3	8/12	-	18	60	5	40	3
	5 7/12	-	5	44	2	17	3
Pat. 4	6 6/12	-	6	24	1	21	3
Pat. 5	5/12	-	5	10	8	16	1
Pat. 6	3 2/12	-	30		58		1
	7 9/12	-	9	28	4	28	3
Pat. 7	4 9/12	-	2	3	16	142	1
	6	-	2	3	8	8	1
	7 1/12	-	2	4	3	7	1
	8 3/12	-	4	8	5	5	1
	10 1/12	-	0	2	1	2	1
Pat. 8	4 4/12	-	6		16		1
	6 5/12	-	2	7	24	40	1
	10 6/12	-	3	10	3	124	1
Pat. 9	5 6/12	-	1		16		1
	6 9/12	-	17	59	20	41	1
	7 9/12	-	26	73	8	8	1
Pat. 10	5 10/12	-	7		13		1

6. Diskussion

Beim Verlauf der Längsschnittstudien fällt auf, daß teilweise erhebliche Schwankungen in den Gonadotropinspiegeln vorkommen. Es ist jedoch bekannt, daß LH und FSH episodisch sezerniert werden. Mehrere Autoren (46) fanden bei Hormonmessungen, die über 6-8 Stunden alle 15-20 Minuten bestimmt wurden, starke Fluktuationen, die jedoch bei FSH und LH meist gleichzeitig auftraten. Es zeigten sich bei LH weit auseinanderklaffende Werte, während FSH nur geringfügig schwankte.

Eine bessere Information als die einmalige Bestimmung eines Blutwertes gibt die von Tagesschwankungen unabhängige Messung im 24-Stunden-Urin. Noch größere Empfindlichkeit zeigt der LHRH-Test, der eindeutig dosisabhängig ist.

Franchimont (14) behauptet, in der Präpubertät gesunder Knaben sei der FSH-Anstieg gering stärker als der LH-Anstieg, in der Pubertät dagegen steige die LH-Antwort progressiv an, während die FSH-Freisetzung nicht signifikant von den präpuberalen Werten abweiche.

Andere Autoren (26) dagegen finden einen deutlich stärkeren LH-Anstieg und machen darauf aufmerksam, daß die geringe oder gelegentlich sogar fehlende Stimulation von FSH beim Knaben als physiologisch anzusehen sei.

Hashimoto (22) beschreibt ausführlich Spezifität, Abhängigkeiten und Reproduktivität des LHRH-Testes. Es fällt dabei auf, daß bei zwei Messungen im Abstand von einer Woche dieselben Personen stark unterschiedliche Werte zeigten.

Eine japanische Arbeitsgruppe (25) stellte fest, daß die Höhe des Anstiegs nach einem LHRH-Test von der Höhe der Basalwerte abhängig ist. Bei einem größeren Basalwert wurde auch ein größerer Zuwachs auf den Provokationstest hin beobachtet.

Dies zeigt sich auch bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten: Bei den Patienten 8, 9, 10, 11, 12, 14, 17, 18 steigen bei hohen Basalwerten die stimulierten Werte deutlich stärker an.

Stark überschießende stimulierte LH-Werte finden sich bei den Patienten 8, 9, 10, 14; bei den Patienten 11, 12, 17, 18 erhöhen sich zusätzlich die stimulierten FSH-Werte, sie erreichen jedoch nicht die LH-Spitzenwerte. Die stimulierten Werte von LH heben sich von den stimulierten FSH-Werten in ihrer Größe deutlich ab. Bei den Basalwerten ist der Schwankungsbereich der LH- und FSH-Spiegel ungefähr gleich. Die Werte steigen meist gleichzeitig an, wobei mehr als die Hälfte der Messungen von LH höher sind als die von FSH. Dabei werden jedoch sowohl inter- wie intra-individuelle Unterschiede deutlich:

Die Patienten 2, 4, 7, 15 haben höhere FSH-Werte, die Patienten 16, 20, 22, 23, 25, 26 zeigen kontinuierlich hohe LH-Werte. Die Patienten 5, 8, 9, 11, 13, 14, 17 weisen in ihrem Verlauf zu Pubertätsbeginn höhere LH-Werte und später höhere FSH-Werte auf. Bei den Patienten 3, 6, 10, 12 lassen sich keine derartigen Tendenzen feststellen.

Beim intraindividuellen Verlauf der Hormonwerte muß auch an die vorhin erwähnten Tagesschwankungen gedacht werden.

Bei den 3, 4, 5, 6 zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Hormonspiegel. Die stimulierten Werte liegen jeweils auf einem höheren Niveau und zeigen mit einem steilen Anstieg an, wann die Therapie begonnen werden muß.

Bei der Festlegung dieses Zeitpunktes muß der Verlauf der Hormonwerte berücksichtigt werden. Dabei ist weniger der absolute Wert ausschlaggebend, sondern die Entwicklung des Hormonverlaufs. Deshalb wurde dieser ausführlich dargestellt und diskutiert. Bei der Beurteilung des Hormonverlaufs und damit auch bei der Entscheidung über das Alter des Substitutionsbeginns ergeben sich jedoch mehrere Schwierigkeiten:

Entweder sind nur kindliche Hormonwerte vorhanden (Gruppe 3) oder überhaupt keine kindlichen Werte und die Substitution erfolgt bereits nach der ersten oder zweiten Hormonmessung (Gruppe 1: Patienten 18, 22, 24, 25, 26). Über präpubertäre Werte kann dann keine Aussage gemacht werden.

Wird die Therapie in dem Alter begonnen, in dem die Hormonwerte deutlich ansteigen, so ist zu berücksichtigen, daß in dem für Therapiebeginn interessanten Alter häufig die Bezugsstandards wechseln. Bei der Vereinheitlichung auf die heute üblichen mU/ml ergeben sich durch die Umrechnungsfaktoren Fehlerquoten, die die Festlegung des Therapiealters erschweren. Die durch den Altersunterschied bedingte Änderung der Hormonwerte ist mitbeeinflußt durch die Umrechnung und auch durch episodische Sekretion der Hormone, die zu starken Fluktuationen der Messungen führen kann.

Bei der Festlegung des Substitutionsbeginns wird nicht allein der Hormonbefund ausschlaggebend sein. Auch das klinische Bild des Patienten beeinflußt das Alter, mit dem die Therapie begonnen wird. Zu berücksichtigen ist dabei vor allem Wachstums- und Entwicklungszustand und -verlauf.

Insgesamt ist festzustellen, daß der Zeitpunkt des Substitutionsbeginns bei allen untersuchten Patienten relativ gut übereinstimmt.

7. Zusammenfassung

Bisher wurde in der gesamten Weltliteratur von ungefähr 100 Fällen Anorchie berichtet (2).

Diese Arbeit beinhaltet insgesamt 54 Patienten, die während der letzten 20 Jahre in der Hauner'schen Kinderklinik München wegen Anorchie ambulant betreut wurden.

Bei 26 Patienten handelte es sich um eine vollständige Anorchie, sie wurden alle deutlich hypergonadotrop und mußten im Durchschnitt ab 11 5/12 Jahren mit Testosteron substituiert werden.

Bei 18 Patienten mußte angenommen werden, daß irgendwo funktionstüchtiges Leydigzellgewebe vorhanden war und für eine minimale Testosteronproduktion sorgte. Nur ein Drittel dieser Patienten wurde im beginnenden Erwachsenenalter substituiert.

10 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung für die Substitution noch zu jung und zeigten kaum hypergonadotrope Werte. Ihre Gonadotropinspiegel werden in regelmäßigen Abständen kontrolliert.

Den behandlungsbedürftigen Patienten, die aufgrund des fehlenden Hodengewebes kein körpereigenes Testosteron herstellen können, wird durch die Substitutionstherapie mit Androgenen ein normaler Wachstumsverlauf und eine regelrechte Pubertätsentwicklung ermöglicht.

Die ausführlichen Wertetabellen und graphischen Darstellungen verdeutlichen, wie sich die Gonadotropinspiegel der heranwachsenden Patienten verändern und wann die Substitutionsbehandlung mit Testosteron begonnen wird.

8. Literatur

- 1) August GP, Grumbach MM, Kaplan SL: Hormonal Changes in Puberty: III. Correlation of Plasma Testosterone, LH, FSH, Testicular Size, and Bone Age with Male Pubertal Development.
J Clin Endocr 34, 319-326 (1972)
- 2) Aynsley-Grenn A, Zachmann M, Illig R, Rampini S, Prader A: Congenital bilateral anorchia in childhood: a clinical, endocrine and therapeutic evaluation of twenty-one cases.
Clin Endocr 5, 381-391 (1976)
- 3) Bergada C, Mancini RE: Effects of Gonadotropins in the Induction of Spermatogenesis in Human Prepubertal Testis.
J Clin Endocrinol Metab 37, 935-943 (1973)
- 4) Blanchard MG, Jossio N: Source of the anti müllerian hormone synthesized by the fetal testes: Müllerian inhibiting activity of fetal bovine Sertoli-cells in tissue culture.
Pediat Res 8, 968 (1974)
- 5) Blunck W: Produktion und Stoffwechsel der übrigen Steroidhormone während der Präpubertät und Pubertät.
Symp Dtsch Ges Endokrin 16, 166 (1970) Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- 6) Burr IM, Sizonenko PC, Kaplan SL, Grumbach MM: Hormonal Changes in Puberty I. Correlation of Serum Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone with Stages of Puberty, Testicular Size, and Bone Age in Normal Boys.
Pediat Res 4, 25-35 (1970)
- 7) Butenandt O, Sippell W, Rüdiger A, Dörr H: LHRH-stimulated gonadotropin levels in healthy children in Vorbereitung
- 8) Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL, Reiter EO: Correlation of Luteinizing Hormone-Releasing Factor-Induced Luteinizing Hormone and Follicle-Stimulating Hormone Release from Infancy to 19 Years with the Changing Pattern of Gonadotropin Secretion in Adonadal Patients: Relation to the Restraint of Puberty.
J Clin Endocrinol Metab 50, 163 (1980)
- 9) Dickermann Z, Prager-Lewin R, Loran Z: Response of Plasma-LH and -FSH to synthetic LH-RH in children at various pubertal stages.
Am J Dis Child 130, 634 (1976)

- 10) Federman DD: Abnormal sexual development A Genetic and Endocrine Approach to Differential Diagnosis Saunders Company 1967
- 11) Fink G: Neuroendocrine control of gonadotropin secretion Br Med Bull 35, 155-160 (1979)
- 12) Forest MG, Cathiard AM: Pattern of plasma testosterone and -4-androstendione in normal newborns: Evidence for testicular activity at birth. J Clin Endocrinol Metab 41, 977 (1975)
- 13) Forest MG, Saez JM, Bertrand J: Present concept of initiation of puberty - neonatal and pre-pubertal hormone influences. In: Some aspects of hypothalamic regulation of endocrine functions S. 399 FK Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1975
- 14) Franchimont P: Interest and limits of LH-RH Test. In: Some aspects of hypothalamic regulation of endocrine functions S. 285 FK Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1975
- 15) Franchimont P, Demoulin A, Verstraelen J, Hazee MT, Bourguignon JP: Inhibine, nouvelle hormone gonadique. Ann Endocrinol (Paris) 41: 3 1980
- 16) Garnier PE, Chaussain JL, Binet E, Schlumberger A, Job JC: Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) on the release of gonadotropins in children and adolescents. VI. Relations to age, sex and puberty. Acta Endocrinol. 77, 422 (1974)
- 17) Girard J: Die männlichen Keimdrüsen. In: Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters hrsg. v. Stolecke H Springer Verlag, Berlin-Heidelberg- New York 1982
- 18) Glenn IF, Mc Pherson HT: Anorchism: Definition of a clinical entity. J Urol 105, 265 (1971)
- 19) Grumbach MM: The central nervous system and the onset of puberty. In: Falkner F, Tanner JM (eds) Human growth: 2. Postnatal growth Plenum, New York, London pp 215-238 (1978)
- 20) Grumbach MM, Kaplan SL: Ontogenesis of growth hormone-, insulin-, prolactin- and gonadotropin secretion in the human fetus. In: Comeine RS, Cross KW, Dawes GD, Nathanlielsz PW (eds) Foetal and neonatal physiology. University Press, London p 462 (1974)
- 21) Grumbach MM, Roth JC, Kaplan SL, Kelch P: Hypothalamic pituitary regulation of puberty: Evidence and concepts derived from clinical research. In: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE (eds) The control of the onset of puberty. Wiley & Sons, New York pp 115-181 (1974)

- 22) Hashimoto T, Miyai K, Izumi K, Kumahara Y: Gonadotropin Response to Synthetic LH-RH in Normal Subjects: Correlation between LH and FSH. *J Clin Endocrinol Metab* 37, 910 (1973)
- 23) Hesse V: Endokrine Hodenfunktion. Physiologie und Pathologie In: Kleinteich B Kongenitale Hodendystopie S. 150-176 Thieme Verlag, Leipzig 1979
- 24) Husmann F: Die Sexualhormone. Physiologie, Pathophysiologie, Wirkungsmechanismen, hypothalamische Steuerung und Therapie. Köln-Mülheim 1976
- 25) Isurugi K, Wakabayashi K, Fukutani K, Takayasu H, Tamaoki B-I, Okada M: Responses of Serum Luteinizing Hormone and Follicle-Stimulating Hormone Levels to Synthetic Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LH-RH) in Various Forms of Testicular Disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 37, 533 (1973)
- 26) Job J-C, Chaussain J-L, Garnier PE: The use of luteinizing hormone-releasing hormone in pediatric patients. *Horm Res* 8, 171-187 (1977)
- 27) Job J-C, Garnier PE, Chaussain J-L, Milhaud G: Elevation of Serum Gonadotropins (LH and FSH) after Releasing Hormone (LH-RH) Injection in Normal Children and in Patients with Disorders of Puberty. *J Clin Metab* 35, 473 (1972)
- 28) Job J-C, Garnier PE, Chaussain JL, Scholler R, Toubanc JE, Canlorbe P: Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) on the release of gonadotropins in hyphphiso-gonadal disorders of children and adolescents. V. Agonatism. *J Clin Endocrinol Metab* 38, 1109-1114 (1974)
- 29) Johnson SG: The management of male hypogonadism. *Acta endocr* 66 (1962)
- 30) Josso N: Physiology of sex differentiation. A guide to the understanding and management of the intersex child. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 8, 1-13 (1981)
- 31) Kastin AJ, Schally AV, Schalch DS: Characterisation of the hormonal responses to LHRH in prepubertal and adult subjects. *Pediatr Res* 6, 481 (1972)
- 32) Kelch RP, Clemens LE, Markovs M, Wetshoff HH, Hawkins DW: Metabolism and effects of synthetic gonadotropin releasing hormone (GnRH) in children and adults. *J Clin Endocrin* 40, 53 (1975)
- 33) Knorr D: Erkrankungen der männlichen Gonaden. In: Bachmann KD, Ewerbeck H, Joppich G, Kleihauer E, Rossi E, Stalder GR (Hrsg) Pädiatrie in Praxis und Klinik. Fischer, New York, Thieme, Stuttgart 14.55-14.68 (1980)

- 34) Knorr D, Bidlingmaier F, Butenandt O, et al: Plasma testosterone in male puberty: I. Physiology of plasma testosterone. *Acta Endocrinol* 75, 181-194 (1974)
- 35) Klein E, Rheinwein D: *Klinische Endokrinologie*
Schattauer Verlag Stuttgart New York S. 235 (1978)
- 36) de Kretser DM, Burger HG, Fortune D, Hudson B, Long AR, Paulsen CA, Taft HB: Hormonal, Histological and Chromosomal Studies in Adult Males with Testicular Disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 35, 392 (1972)
- 37) Labhart A: *Klinik der inneren Sekretion*
3. Auflage Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1978)
- 38) Largo RM: Pubertätsentwicklung bei Schweizer Kindern *Fortschr Med* 100. Jg. Nr. 34 p 1566 (1982)
- 39) Lincoln GA: Pituitary control of testicular activity *Br Med Bull* 35, 167-172 (1979)
- 40) Lipsett MB: Physiology and pathology of the Leydig-cell. *N Engl J Med* 303, 682-688 (1980)
- 41) Lovrenčić MK, Banovac ZR, Oberiter V, Sekso M, Petek M, Ksivanek Skrabolo L, Resetić J: Plasma gonadotropin (LH and FSH) concentrations in prepubertal and pubertal children upon stimulation by LH-releasing hormone. *Helv paediat Acta* 30, 232-238 (1975)
- 42) Nathanielsz PW (ed) *Fetal endocrinology. An experimental approach.*
North-Holland, Amsterdam New York Oxford
(Monographs in fetal physiology vol 1) (1976)
- 43) Neumann F: *Sexualhormone, Sonderdruck aus Endokrinologie II*
Gauer, Kramer, Jung Physiologie des Menschen Bd. 19
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore (1977)
- 44) Prader A: Störungen der Geschlechtsdifferenzierung (Intersexualität). In: Labhart A (Hrsg) *Klinik der inneren Sekretion.* Springer. Berlin-Heidelberg-New York 654-688 (1978)
- 45) Rivarola MA, Bergadá C, Cullen M: HCG-Stimulation-Test in prepubertal boys with cryptorchism, in bilateral anorchia and in male pseudohermaphroditism. *J Clin Endocr* 31, 526-530 (1970)
- 46) Root A, DeCherney A, Russ D, Duckett G, Garcia CR, Wallach E: Episodic Secretion of Luteinizing and Follicle-Stimulating Hormones in Agonadal and Hypogonadal Adolescents and Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 35, 700 (1972)
- 47) Roth JC, Grumbach MM, Kaplan SL: Effect of Synthetic Luteinizing Hormone-Releasing Factor on Serum Testosterone and Gonadotropins in Prepubertal, Pubertal and Adult Males. *J Clin Endocrinol Metab* 37, 680 (1973)

- 48) Roth JC, Kelch RP, Kaplan SL, Grumbach MM: FSH and LH Response to Luteinizing Hormone-Releasing Factor in Prepubertal and Pubertal Children, Adult Males and Patients with Hypogonadotropic and Hypergonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 35, 926-930 (1972)
- 49) Sizonenko PC: Endocrinology in Preadolescents and Adolescents
1. Hormonal Changes During Normal Puberty
Am J Dis Child Vol 132 704-712 (1978)
- 50) Sizonenko P, Aubert M: Pre- and perinatal endocrinology
In: Falkner F, Tanner JM (eds) Human growth
1. Principal and Prenatal Growth.
Plenum, New York London pp 549-592 (1978)
- 51) Serono Diagnostika Code 10104 FSH Arbeitsanleitung
FSH-TER DAK/PEG-Technik Radioimmunoassay (1983)
- 52) Serono Diagnostika Code 10204 LH Arbeitsanleitung
LH-TER DAK/PEG-Technik Radioimmunoassay (1983)
- 53) Simpson JL: Disorders of Sexual Differentiation
Etiology and Clinical Delineation
Academic Press New York San Francisco London (1976)
- 54) Short RV: Sex determination and differentiation.
Br Med Bull 35, 121-127 (1979)
- 55) Smals AGH, Pieters GFFM, Drayer JIM, Benraad TJ, Kloppenborg PWC:
Leydig cell Responsiveness to Single and Repeated
Human Chorionic Gonadotropin Administration:
J Clin Endocrinol Metab 49, 12 (1979)
- 56) Steinberger E: Hormonal control of spermatogenesis.
In: DeGroot LJ, Cahill GF, Odell WD et al (eds)
Endocrinology, vol 3 Grune & Stratton
New York San Francisco London pp 1535-1538 (1971)
- 57) Thomas K, Malvaux P, Ferin J: LH and FSH Releasing Potency of the Synthetic Decapeptide p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ in Normal Prepubertal Males.
J Clin Endocrinol Metab 35, 938 (1972)
- 58) Wachtel SS: H-Y antigen and sexual development.
In: Vallet HL, Porter JH (eds) Genetic mechanisms of sexual development.
Academic Press, London New York pp 271-277 (1979)
- 59) Weil J, Bidlingmaier F, Knorr D: Endokrinologische Frühdiagnose der Anarchie. *Paediatr Prax* 21, 273-275 (1979)
- 60) Winter JSD: Prepubertal and pubertal endocrinology.
In: Falkner F, Tanner JM (eds) Postnatal growth
Plenum New York (Human growth vol 2 p 183) (1974)
- 61) Winter JSD, Faiman C: Serum Gonadotropin Concentrations in Adonadal Children and Adults.
J Clin Endocrinol Metab 35, 561 (1972)

- 62) Zachmann M, Prader A, Kind HP, Häflinger H, Budlinger H:
Testicular volume during adolescence. Cross-
sectional and longitudinal studies.
Helv. paediatr Acta 29, 61-72 (1974)
- 63) Ziegler R: Endokrinologie G Fischer Verlag Stuttgart
New York pp 247 (1976)
- 64) Yen SSC, Vicic WJ: Serum follicle-stimulating hormone
levels in puberty.
Am J Obstet Gynecol 106, 134 (1970)

Lebenslauf

Ich bin am 11. Juni 1960 in Augsburg geboren. Meine Eltern sind Willi Schneider, Regierungsdirektor a.D., und Gudrun Schneider, geb. Sauckel.

In Augsburg besuchte ich von 1966 bis 1970 die Herrenbachvolksschule, von 1970 bis 1979 das Gymnasium bei St. Anna.

Nach dem Abitur begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Dort legte ich im August 1981 die Ärztliche Vorprüfung, im August 1982 den 1. Abschnitt, im August 1984 den 2. Abschnitt und im Oktober 1985 den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Seit 1983 bin ich mit Joachim Pforr verheiratet.

Wir haben einen zweijährigen Sohn.

